ویرایش شانزدهم

۲۰۲۲

همراه با نکات برتر و طلایی از منابع معتبر مولکولی
و مباحث پر تکرار آزمون های ارشد و دکتری در انتهای فصل

اصول ژنتیک پزشکی امری

مترجمین

دکتر مهرداد هاشمی

دکتر میترا بهروز اقدم

ویراستار

دکتر مهرداد هاشمی

حیدری

سرشناسه	: ترن‌پنی، پیتر دی. Turnpenny, Peter D.
عنوان و نام پدیدآور	: اصول ژنتیک پزشکی امری ۲۰۲۲/ مولفین پیتر.دی تورنپنی، سیان الارد، روت کلیور؛ مترجمین مهرداد هاشمی، میترا بهروزاقدم؛ ویراستار مهرداد هاشمی.
مشخصات نشر	: تهران: نشر حیدری، ۱۴۰۰ -
مشخصات ظاهری	: ج.: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: ۲-۵۶۸-۴۸۹-۶۰۰-۹۷۸
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: عنوان اصلی: Emery's elements of medical genetics,16th. ed ,2022.
موضوع	: ژنتیک پزشکی Medical genetics
شناسه افزوده	: الارد، شان Ellard, Sian
شناسه افزوده	: کلیور، روت Cleaver, Ruth
شناسه افزوده	: امری، آلن ای. اچ. Emery, Alan E. H.
شناسه افزوده	: هاشمی، مهرداد، ۱۳۵۱ ، مترجم، ویراستار
شناسه افزوده	: بهروزاقدم، میترا، ۱۳۵۹ ، مترجم
رده بندی کنگره	: RB۱۵۵
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۰۴۲
شماره کتابشناسی ملی	: ۸۶۹۲۵۲۹

این اثر، مشمول قانون حمایت از مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هرکس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر)، منتشر یا پخش کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

۰۹۱۲۴۲۲۰۸۸۵
www.heydaripub.com
www.heydariteb.com

☑ عنوان: اصول ژنتیک پزشکی امری، ۲۰۲۲
☑ مترجمین: دکتر مهرداد هاشمی، دکتر میترا بهروز اقدم
☑ مدیر اجرائی: سیده مریم حیدری
☑ نوبت و سال چاپ: اول / ۱۴۰۰
☑ شمارگان: ۵۰۰ نسخه
☑ چاپ و صحافی: غزال
☑ ۳۰۰ هزار تومان
☑ ۹۷۸-۶۰۰-
heydaripub.com

مراکز پخش:
نشانی دفتر مرکزی: خیابان انقلاب، خیابان ۱۲ فروردین، خیابان شهدای ژاندارمری غربی، روبروی اداره پست، پلاک ۱۲۴، طبقه اول، واحد ۲
تلفن: ۶۶۹۷۶۴۹۹ ۶۶۹۷۶۶۷۸

1. فروشگاه ۱: خیابان انقلاب، روبروی دانشگاه، پاساژ فروزنده، طبقه همکف، پلاک ۳۲۳ تلفن: ۶۶۴۷۸۹۴۷- ۶۶۴۹۲۷۸۶
2. فروشگاه ۲: خیابان انقلاب، بین خیابان منیری جاوید و ۱۲ فروردین، پاساژ اندیشه، پلاک B5 تلفن ۶۶۴۹۹۲۱۴
3. فروشگاه ۳: قلهک، خیابان زرگنده، دانشگاه آزاد اسلامی، کتابفروشی دانشگاه تلفن: ۲۲۶۲۲۶۰۵
4. فروشگاه ۴: اراک، میدان سرداران، جنب بیمارستان ولی‌عصر مجتمع پارس، فروشگاه کتاب ونوس تلفن: ۰۸۶۳-۲۲۴۶۳۵۷
5. فروشگاه ۵: بجنورد، خیابان ۱۷ شهریور جنوبی، ابتدای خیابان میرزاکوچک خان، فروشگاه نشر حیدری، تلفن: ۰۵۸-۳۲۲۵۱۸۴۳
6. فروشگاه ۶: خرم‌آباد، دانشگاه علوم پزشکی کمالوند، فروشگاه نشر حیدری، تلفن: ۰۸۶۳-۲۲۳۴۸۸۳
7. و کتابفروشی‌های معتبر سراسر کشور

پیشگفتار مترجمان

در طول حیات بشریت تا به حال هیچ علمی همانند علم ژنتیک چنین فن‌آوری‌ها را در افق زندگی ما ایجاد ننموده بود. احتمالاً در چند دههٔ آینده، روش زندگی ما نسبت به گذشته دچار تغییرات بنیادی گسترده‌ای خواهد شد.

نقش ژنتیک در پزشکی به خصوص در پیشگیری از بیماری‌های ژنتیکی، جلوگیری از نقائص مادرزادی و ازدواج فامیلی بر همگان واضح و آشکار است. پیدایش و توسعه فناوری زیستی (بیوتکنولوژی) و مهندسی ژنتیک در نتیجه توسعه بخش مهمی از علم ژنتیک به نام ژنتیک مولکولی است. این علم آنچنان علوم دیگر را دگرگون ساخته است که بسیاری از علوم در حال حاضر بدون استفاده از این علم توسعه نخواهد یافت به طوری که رشته‌های علمی جدید بر این اساس نامگذاری می‌شوند که رشته پزشکی نیز از این امر مستثنی نیست و در حال تغییر به نام پزشکی مولکولی می‌باشد. اهمیت این موضوع در چاپ کتب جدید بخصوص کتاب مبانی ژنتیک پزشکی امری هویدا است.

در زمینه ژنتیک پزشکی، کتاب‌های متعددی تألیف و ترجمه شده است و با توجه به اهمیت کتاب مبانی ژنتیک پزشکی امری به عنوان مرجع علمی برای دانشجویان پزشکی، ژنتیک انسانی و ژنتیک بر آن شدیم تا در حد امکان ترجمه‌ای روان از این کتاب حاضر نماییم که امیدواریم مورد استقبال علاقه‌مندان قرار گیرد. علی‌رغم تلاش‌های فراوان ممکن است نقایصی نیز دیده شود که انتظار می‌رود خوانندگان عزیز نظرات اصلاحی خویش را ارسال نموده تا در مراحل بعدی مورد استفاده قرار گیرد.

در خاتمه لازم می‌دانیم از تمامی عزیزانی که ما در ارائه این اثر یاری دادند، تشکر و قدردانی نماییم. در خاتمه از عارفه ایجی، ایسان نیازی، ایسان خرسند، مروارید قطان، سمیرا رمضانی که در بازخوانی و ویرایش کتاب نقش داشتند کمال تشکر را داریم. همچنین از جناب آقای حیدری مدیریت محترم انتشارات حیدری که نقش مهمی در چاپ و انتشار کتاب داشتند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

دکتر مهرداد هاشمی

استاد گروه ژنتیک پزشکی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

فهرست مطالب

فصل ۱: تاریخچه و تأثیر ژنتیک در پزشکی ۹
DNA به‌عنوان اساس وراثت ۱۲
مگس سرکه (مگس میوه) ۱۳
خاستگاه‌های ژنتیک پزشکی ۱۴
تأثیر بیماری ژنتیکی ۱۷
پیشرفت‌های عمده جدید ۱۸
پیشرفت تأثیرات اجتماعی در ژنتیک ۲۰

فصل ۲: اساس سلولی و مولکولی وراثت ۲۱
سلول ۲۱
DNA: ماده وراثتی ۲۱
ساختار کروموزوم ۲۳
انواع توالی DNA ۲۳
رونویسی ۲۸
ترجمه ۲۹
کد ژنتیکی ۳۰
کدون‌های سه‌تایی ۳۰
تنظیم بیان ژن ۳۱
سنتز DNA با هدایت RNA ۳۳
جهش‌ها ۳۳
جهش‌ها و جهش‌زایی ۳۹

فصل ۳: کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی ۴۷
کروموزوم‌های انسانی ۴۷
روش‌های آنالیز کروموزوم ۴۹
سیتوژنتیک مولکولی ۵۰
نامگذاری کروموزوم‌ها ۵۱
تقسیم سلولی ۵۲
گامتوژنز ۵۷
ناهنجاری‌های کروموزومی ۵۹

فصل ۴: نقشه‌برداری و شناسایی ژن‌های ناهنجاری‌های تک‌ژنی ۷۳
تعیین مستقل از مکان ژن‌های عامل بیماری در انسان ۷۴
کلون‌سازی موضعی ۷۴
پروژهٔ ژنوم انسان ۷۸
شناسایی علت اختلالات تک ژنی به وسیله توالی یابی نسل بعد ۷۹

فصل ۵: تکنیک‌های آزمایشگاهی برای شناسایی بیماری‌های تک ژنی ۸۵
واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) ۸۵
کاربردهای چندشکلی توالی DNA ۸۵
تکنیک‌های هیبریداسیون اسید نوکلئیک ۸۹
شناسایی جهش ۹۰
روش‌های توالی‌یابی ۹۵
آنالیز مقداری ۹۸
توالی‌یابی ژنوم به در تست‌های تشخیص پزشکی ۱۰۰

فصل ۶: الگوهای وراثت ۱۱۹
مطالعات خانوادگی ۱۱۹
وراثت مندلی ۱۱۹
آلل‌های چندگانه و صفات پیچیده ۱۳۲
پیش‌دستی ۱۳۲
موزائیسم ۱۳۳
دایزومی تک‌والدی ۱۳۳
نقش‌گذاری ژنومی ۱۳۴
توارث میتوکندریایی ۱۳۹

فصل ۷: ژنتیک جمعیت و محاسبات ۱۴۵
فراوانی‌های الل در جمعیت‌ها ۱۴۵
چندشکلی ژنتیکی (پلی‌مورفیسم ژنتیکی) ۱۵۲
آنالیز جدایی (تفکیک) ۱۵۲
پیوستگی ژنتیکی ۱۵۳
مداخله پزشکی و اجتماعی ۱۵۸
جمع‌بندی ۱۶۰

فصل ۸: محاسبه خطر ۱۶۱
تئوری احتمال ۱۶۱
وراثت اتوزومی غالب ۱۶۳
وراثت اتوزومی مغلوب ۱۶۵
وراثت مغلوب وابسته به جنس ۱۶۶
استفاده از مارکرهای پیوسته ۱۶۸
تئوری بایز و غربالگری پیش از تولد ۱۶۹
خطرات تجربی ۱۷۰

فصل ۹: ژنتیک تکوینی و نموی ۱۷۳
لقاح و گاستروولاسیون ۱۷۳
خانواده‌های ژنی تکوینی ۱۷۵
اندام به‌عنوان مدل تکوینی ۱۹۲
ژن‌های تکوینی و سرطان ۱۹۵
تأثیرات مکانی و ژن‌های تکوینی ۱۹۶
مول‌های هیداتیدیفورم ۱۹۸
اپی‌ژنتیک و تکوین ۱۹۹
تعیین جنسیت و ناهنجاری‌های تکوین جنسی ۲۰۳
دوقلوزایی (Twining) ۲۰۹

فصل ۱۰: بیماری‌های شایع، ژنتیک چندعاملی و چند ژنی ۲۱۳
انواع و مکانیسم‌های حساسیت ژنتیکی ۲۱۳
رویکردهای اثبات استعداد ژنتیکی به بیماری‌های شایع ۲۱۴
توارث چندژنی و توزیع نرمال ۲۱۶
توارث چندعاملی – مدل استعداد/آستانه ۲۱۸
پیامدهای مدل استعداد/آستانه ۲۱۸
شناسایی ژن‌های ایجادکننده‌ی ناهنجاری‌های چندعاملی ۲۱۹
امتیاز خطر پلی ژنیک ۲۲۴
مدل‌های بیماری برای وراثت چندعاملی ۲۲۵

فصل ۱۱: غربالگری برای بیماری‌های ژنتیکی ۲۳۵
آزمایش شناسایی ناقلین برای اختلالات اتوزومال مغلوب و وابسته به X مغلوب ۲۳۵
تشخیص پیش ازعلائم ناهنجاری‌های اتوزومال غالب ۲۳۷
ملاحظات اخلاقی در تشخیص ناقل و آزمایش پیش‌بینی کننده ۲۳۹
غربالگری جمعیت ۲۴۰
معیارهای برنامه غربالگری ۲۴۱
غربالگری پیش و پس از تولد ۲۴۲
غربالگری ناقلین در جمعیت ۲۴۶
ثبت ژنتیکی (Genetic Registers) ۲۴۷

فصل ۱۲: هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها ۲۴۹
ساختمان هموگلوبین Hb ۲۴۹
بیان تکوینی هموگلوبین ۲۵۰
ساختمان زنجیره گلوبین ۲۵۰
سنتز و تنظیم بیان هموگلوبین ۲۵۲
ناهنجاری‌های هموگلوبین ۲۵۲
تنوع بالینی هموگلوبینوپاتی‌ها ۲۶۰
غربالگری هموگلوبینوپاتی نوزادی و پیش از تولد ۲۶۱

فصل ۱۳: ایمونوژنتیک ۲۶۳
ایمنی ۲۶۳
ایمنی ذاتی ۲۶۳
ایمنی اکتسابی اختصاصی ۲۶۶
بیماری‌های نقص ایمنی ارثی ۲۷۳
گروه‌های خونی ۲۸۰

فصل ۱۴: ژنتیک سرطان ۲۸۳
تفاوت بین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در سرطان ۲۸۴
آنکوژن‌ها ۲۸۶
ژن‌های سرکوبگر تومور ۲۹۱
اپی‌ژنتیک و سرطان ۲۹۵
ژنتیک سرطان‌های شایع ۲۹۸
پروفایل‌بندی DNA تومور، امضای جهش و بار جهش تومور ۲۹۹
سندرمهای سرطان ارثی ۳۰۳
مشاوره ژنتیک در سرطان‌های خانوادگی ۳۱۰
غربالگری برای سرطان خانوادگی ۳۱۳
چه درمانی مناسب است؟ ۳۱۸

فصل ۱۵: فارماکوژنومیک، پزشکی شخصی و درمان بیماری‌های ژنتیکی ۳۲۷
فارماکوژنومیک (Pharmacogenomics) ۳۲۷
متابولیسم دارو ۳۲۷
تنوع‌های ژنتیکی آشکار شده توسط اثرات داروها ۳۲۸
پزشکی شخصی (Precision Medicine) ۳۳۲
درمان بیماری‌های ژنتیکی ۳۳۴
کاربردهای درمانی تکنولوژی DNA نوترکیب ۳۳۸
تغییرات RNA ۳۴۳
تصحیح ژن هدفمند ۳۴۴
درمان با سلول بنیادی ۳۴۵

فصل ۱۶: ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های بدریختی و ناتوانی‌های یادگیری ۳۵۳
میزان بروز ۳۵۳
تعریف و طبقه‌بندی نواقص تولد ۳۵۴
علل ژنتیکی بدشکلی‌ها ۳۵۹
عوامل محیطی (تراتوژن‌ها) ۳۶۷
بدریختی‌هایی با دلیل ناشناخته ۳۷۱
مشاوره ۳۷۱
ناتوانی یادگیری ۳۷۲

فصل ۱۷: اختلالات کروموزومی ۳۸۳
میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی ۳۸۳
اختلالات کروموزوم‌های جنسی ۳۸۸
سندرم‌های حذف کروموزومی «کلاسیک» ۳۹۳
ریزآرایه کروموزومی – ریز آرایه هیبریداسیون مقایسه ای (CGH) ۳۹۶
اختلالات کروموزومی و فنوتیپ‌های رفتاری ۴۰۴
سندرم‌های شکستگی کروموزوم ۴۰۵
علائم و نشانه‌های آنالیز ریزآرایه کروموزومی ۴۰۷

فصل ۱۸: نقص‌های مادرزادی متابولیسمی ۴۱۱
ناهنجاری‌های متابولیسم اسید آمینه و پپتید ۴۱۳
اختلالات متابولیسم کربوهیدرات ۴۱۸
ناهنجاری‌های متابولیسم پورین‌ها/پیریمیدین‌ها و نوکلوتیدها ۴۲۷
ناهنجاری‌های متابولیسم فلزات و عناصر کمیاب ۴۲۹
ناهنجاری‌های پراکسی‌زومی ۴۳۰
ناهنجاری‌های متابولیسم اسید چرب و اجسام کتونی ۴۳۲
ناهنجاری‌های میتوکندریایی اکسیداسیون اسید چرب ۴۳۲
ناهنجاری‌های متابولیسم انرژی ۴۳۳
تشخیص خطاهای ذاتی متابولیسم پیش از تولد ۴۳۵

فصل ۱۹: ناهنجاری‌های تک‌ژنی اصلی ۴۳۹
ناهنجاری‌های عصبی (Neurological Disorders) ۴۳۹
CADASIL و زوال عقلی زودرس ۴۴۱
نوروپاتی‌های محیطی ارثی (Inherited Peripheral Neuropathies) ۴۴۴
بیماری نورون حرکتی (Motor Neurone Disease) (MND) ۴۴۹
اختلالات عصبی-پوستی ۴۴۹
ناهنجاری‌های تنفسی ۴۶۰
ناهنجاری‌های قلبی ارثی (Inherited Cardiac Conditions) ۴۶۵
ناهنجاری‌های بافت پیوندی (Connective Tissue Disorders) ۴۶۸
ناهنجاری‌های کلیوی (Renal Disorders) ۴۷۳
ناهنجاری‌های خونی (Blood Disorders) ۴۷۹

فصل ۲۰: آزمایش‌های پیش از تولد و ژنتیک تولیدمثل ۴۸۷
تکنیک‌های مورد استفاده در تشخیص پیش از تولد ۴۸۷
غربالگری پیش از تولد (prenatal screening) ۴۹۲
نشانه‌های تشخیص پیش از تولد ۴۹۶
خاتمه بارداری ۵۰۱
تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی ۵۰۲
کمک باروری و کاربردهای آن در بیماری‌های ژنتیکی ۵۰۳
درمان پیش از تولد ۵۰۶

فصل ۲۱: مشاورهٔ ژنتیک ۵۰۹
خلاصه ۵۰۹
تعریف ۵۰۹
اثبات تشخیص ۵۰۹
محاسبه و ارائه مقادیر خطر ۵۱۱
ارتباط و حمایت ۵۱۲
مشاوره ژنتیک دستوری یا غیر دستوری ۵۱۳
نتایج مشاورهٔ ژنتیک ۵۱۳
مشکلات خاص در مشاورهٔ ژنتیک ۵۱۴

فصل ۲۲: مسائل اخلاقی و قانونی در ژنتیک پزشکی ۵۱۹
اصول کلی ۵۲۰
مشکلات اخلاقی در کلینیک ژنتیک پزشکی ۵۲۳
نتیجه‌گیری ۵۳۲

واژه نامه ۵۳۳

ضمیمه ۵۷۷

سوالات چند گزینه ای ۵۸۰

سوالات مبتنی بر موارد مشاهده شده ۵۹۲

پاسخ‌های سوالات چند گزینه‌ای ۶۰۰

پاسخ و بحث مبتنی بر موارد مشاهده شده ۶۱۵

فصل ۱

تاریخچه و تأثیر ژنتیک در پزشکی

قضیه فقط ترفندی پیش پا افتاده است اگرچه داستانی دراز در ارتباط با آن وجود دارد که گفتن آن بسیار طول خواهد کشید.
گرگور مندل، در گفتگو با سی دابلیو ایشلینگ

این نکته از توجهمان خارج نشده بود که جفت شدن ویژه‌ی بازها که ما فرض کرده بودیم فوراً یک مکانیسم ممکن نسخه‌برداری را برای ماده ژنتیکی پیشنهاد می‌کند.
واتسن و کریک (آوریل ۱۹۵۳)

ارائهٔ یک واقعیت تاریخی، حداقل به‌اندازهٔ جستجوی یک حقیقت علمی، چالش برانگیز است و دیدگاه ما در مورد کوشش‌های انسانی در سده‌های گذشته، بیشتر متمایل بر تأیید کارهای افراد موفق بوده است؛ آنها که در عرصه‌های نبرد نظامی، سیاسی یا در واقع علمی پیروز شده‌اند. تاریخچهٔ ژنتیک در رابطه با پزشکی، دستاوردی خارق‌العاده می‌باشد که هم‌اکنون بیماران و خانواده‌ها تاحد زیادی از آن بهره‌مند می‌شوند، اما در دنیای امروز، موفقیت از روی پیشرفت مستمر در درمان و پیشگیری از بیماری سنجیده خواهد شد. ما افتخار داریم شاهد اینگونه تحولات رویایی و هیجان‌انگیز باشیم، اما همیشه الهام بخش ما نگاهی توام با هیجان و ترس به اجدادمان است که آنها با دسترسی به منابع نایاب منجر به ایجاد تصمیمات قاطعانه امروز شده‌اند. گاهی اوقات با استفاده از شانس، قوانین در این علم پویا ایجاد شد. دسترسی به این علم می‌تواند با رانندگی ماشین بدون چشم مقایسه شود، اگر در جاده پیشاپیش شما واژگونی رخ دهد پیشرفتی نمی‌کنید؛ لازم است که حتماً عقب و آینه‌های جانبی در طول مسیر چک شوند.

اقدامات اولیه

پیشرفت‌های ژنتیک طی قرن بیستم، واقعاً خیره‌کننده بوده است. در سال ۱۹۰۰، اصول مندل، در انتظار کشف دوباره خود بودند، کروموزوم‌ها به زحمت قابل مشاهده شدند، و علم ژنتیک مولکولی وجود نداشت. در زمان نوشتن این کتاب در سال ۲۰۲۰ توالی‌هایی از کل ژنوم انسان که منتشر شده است، مانند برگه‌هایی از تاریخ می‌باشد. علوم ژنومیک انسان و تمامی ارگانیسم‌های زنده را در سرتاسر جهان بیش از آنچه تصور می‌شد، آشکار کرد.

این تحول در دانش و تخصص علمی، منجر به این درک شده است که ژنتیک تقریباً در هر قلمرویی از پزشکی دارای اهمیت فوق‌العاده‌ای است. اخیرا مشخص شده است که نه فقط بیماریها و سندرم‌های ژنتیک نادر، بلکه تعداد زیادی از اختلالات رایج بزرگسالی به دلیل تنوعات ژنتیکی مستعد کننده، در فرد می‌تواند ایجاد شده باشند، مانند بیماریهای قلبی عروقی، اختلالات روانی، سرطان، توانایی موسیقی، طول عمر و تنوع و تطابق فیزیولوژیکی. بر همین اساس به طور واضحی بایستی ژنتیک بخشی از سر فصل آموزشی دانشجویان پزشکی باشد.

در این کتاب، مباحث را با مرور برخی از برجسته‌ترین رخدادهای مهم در تاریخ ژنتیک و ژنتیک پزشکی آغاز می‌نماییم و سپس اثرات کلی فاکتورهای ژنتیک را در علت ایجاد بیماری بازنگری می‌کنیم.

هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست که انسان‌های هوموساپینس چه زمانی برای اولین بار روی این سیاره ظاهر شده‌اند، بر پایه یافته‌های حاصله از استخوان‌های فسیل شده انسانی در اتیوپی پیشنهاد شده است که انسانها نزدیک به ۲۰۰۰۰۰ سال قبل در آفریقای شرقی می‌زیسته‌اند. یافته‌های حاصل از استخوان‌های جمجمه ی مراکشی پیشنهاد کننده آن است که حضور انسانها در زمین به ۳۰۰۰۰۰ تا ۳۵۰۰۰۰ سال قبل باز می‌گردد. منطقی است که فرض کنیم اولین اجداد متفکر انسان نیز به اندازه ما در مباحث مربوط به وراثت کنجکاو بوده اند، زیرا آنها نیز تولد کودکانی با نقایص فیزیکی را تجربه

کرده‌اند. حکاکی‌های انجام شده در چالدا در منطقهٔ بابیلونیا (عراق امروزی)[1] که حداقل مربوط به ۶۰۰۰ سال قبل است شجره‌هایی را نشان می‌دهد که مربوط به نحوهٔ انتقال ویژگی‌هایی از یال اسب‌های می‌باشد. هر تلاشی در گذشته که برای آشکار سازی اسرار ژنتیک انجام گرفته است با موانع شدیدی مواجه شده که علت آن فقدان دانش و درک اصول اولیه مانند لقاح و تولید مثل می‌باشد و این مسائل به کمک علوم مدرن تا سال ۱۸۷۵ لاینحل ماند.

فیلسوفان و پزشکان یونانی قدیم مثل ارسطو و بقراط با کمی تعصب، نتیجه گیری کردند که که خصوصیات مهم بشری توسط منی[2] تعیین می‌شود و خون قاعدگی زنان به‌عنوان یک محیط کشت و رحم به‌عنوان یک انکوباتور عمل می‌کند. تصور بر آن بود که منی تمام بدن را می‌سازد. از این رو، تولد پسرانی طاس از پدران طاس توجیه گردید. این‌گونه ایده‌ها تا قرن ۱۷ مورد قبول بود تا این‌که (دو دانشمند هلندی) به نام لیون هوگ و گراف متوجه وجود اسپرم و تخمک شدند. در نتیجه پس از این کشف، چگونگی انتقال صفات فرد ماده به فرزندانش نیز مشخص شد.

شکوفایی انقلاب علمی در قرن ۱۹ و ۱۸ سبب علاقه‌مندی دانشمندان و پزشکان به علم وراثت شد. در بین این دانشمندان نام دو نفر قابل توجه‌تر است، پی یر دی موپریوس (Pierre de Maupertuis) که یک طبیعی‌دان فرانسوی بود که به مطالعهٔ صفات وراثتی مثل انگشتان اضافی[3] (پلی‌داکتیلی) و فقدان رنگیزه[4] (آلبینیسم) پرداخت. وی با مطالعه شجره‌نامه‌ها نشان داد که این دو اختلال، با طرق مختلفی به ارث می‌رسند. ژوزف آدامز[5] (۱۸۱۸-۱۷۵۶) یک پزشک انگلیسی بود که نشان داد، مکانیسم‌های متفاوتی برای وراثت وجود دارد و مقاله‌ای را باعنوان «رساله‌ای در مورد ویژگی‌های ارثی فرضی بیماری‌ها» منتشر نمود که به‌عنوان پایه‌ای در مشاورهٔ ژنتیک در نظر گرفته شد. همچنین شایسته است که از یک پزشک انگلیسی به نام ادوارد مریون (۱۸۰۹- ۱۸۸۰) نام برده شود که وی در سال ۱۸۵۱ مطالعات سیستماتیک پاتولوژی بالینی را بر روی سه پسر با اختلالات عضلانی انجام داد اما عنوان اختلال به یک مرد فرانسوی به نام ویلیام دوشن (Gullioums Duchenm) (۱۸۷۵- ۱۸۰۶) نسبت داده شد که در سال ۱۸۶۸ مجموعه وسیع تری از بیماران را بررسی کرده بود.

1. Babylonia
2. Semen
3. Polydactyly
4. Albinism
5. Joseph Adams

علوم نوین امروزی با فعالیت یک کشیش اتریشی به‌نام گرگور مندل شروع شده است (۱۸۸۴-۱۸۲۲؛ شکل ۱-۱) او در سال ۱۸۶۵ نتایج تجربیات خود را بر روی آمیزش‌های نخودفرنگی‌های موجود در باغ خود را به انجمن تاریخ طبیعی Brünn در Bohemia (محل کنونی Brno در جمهوری چک) ارائه نمود. مدت کوتاهی پس از آن مشاهدات مندل توسط این جامعه در نشریهٔ علمی انجمن چاپ گردید، اما تا سال ۱۹۰۰ یعنی ۱۶ سال پس از مرگ او، یافته‌های او تقریباً به فراموشی سپرده شد. اما در این سال برای اولین بار، اهمیت کارهای مندل شناخته شد. در اصل کاری که مندل انجام داد کشف ژن‌ها و نحوهٔ وراثت آنها بود. اصطلاح ژن، برای اولین بار در سال ۱۹۰۹ توسط یک گیاه‌شناس دانمارکی به‌نام جانسون مورد استفاده قرار گرفت. این اصطلاح از اصطلاح دیگری بانام pangen که دی وریس (De Vries) ابداع نموده بود، اقتباس شده است. خود اصطلاح «pangen» به نوبهٔ خود از کلمهٔ «pangenesis» مشتق شده که اولین بار توسط داروین در سال ۱۸۶۸ ارائه شده بود. برای قدردانی از پژوهش‌های عظیم مندل، از واژهٔ مندلی[6] هم اکنون برای نامیدن الگوهای متفاوت وراثتی که توسط صفات تک‌ژنی مشخص می‌شود و همچنین برای اختلالاتی که در اثر نقص در یک ژن ایجاد می‌شود، استفاده می‌شود.

مندل در آزمایشات خود در زمینهٔ درون آمیزی‌های گیاه نخودفرنگی، صفات متضادی را مورد مطالعه قرار می‌داد و در هر آزمایش از واریته‌هایی از نخودفرنگی استفاده می‌کرد که فقط در یک صفت متفاوت بودند. برای مثال زمانی که او سویه‌های گیاهی ساقه بلند را با سویه گیاهی ساقه کوتاه آمیزش می‌داد، تمامی گیاهان یا زاده‌های نسل اول (F1) دارای ساقه‌های بلند می‌شدند. اگر گیاهان نسل اول خود لقاحی انجام می‌دادند نتایجی به‌ترتیب و با نسبت ۳ به ۱ ساقه بلند و ساقه کوتاه، به‌دست می‌آمد (شکل ۲-۱). صفاتی که در دورگه‌های نسل اول (F1) بروز می‌یافتند به‌عنوان «غالب» نامیده شدند در حالی که آنهایی که دوباره در نسل دوم (F2) ظاهر می‌شدند به‌عنوان «مغلوب» توصیف شدند. با بررسی‌های دوباره، پیشنهاد شده است که نتایج مندل «به‌قدری خوب بوده که واقعی به‌نظر نمی‌رسد»، چرا که نسبت‌های تفکیکی که او به‌دست آورده بود، نسبت به نتایج حاصل از پیش‌بینی قوانین آماری، به‌طور مشکوکی به مقدار ۱:۳ نزدیک‌تر بودند. یک توضیح احتمالی در این زمینه این است

6. mendelian

شکل ۱-۱ گرگورمندل

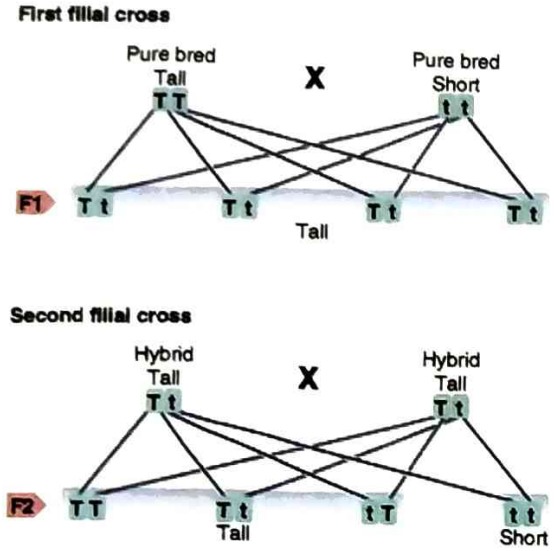
که، ممکن اســت او فقط به انتشار نتایجی دست زده باشد که در مطابقــت کامل با فرضیهٔ تک‌ژنی او بوده اســت. اما حقیقت امر هرچه باشد، یافته‌ها نشان داده که تفسیرهایی که مندل در نتایج کارهای خود ارائه نموده، کاملاً صحیح بوده است.

تفســیر مندل از یافته‌هایش این بــود که، هریک از صفات گیاهی مورد مطالعهٔ او، توســط یک جفت عامل، کنترل می‌شود که هر کدام از این عوامل، از یکی از والدین به ارث می‌رسد. برای آمیزش اولیه، از دودمان‌های گیاهی‌ای اســتفاده شــد که دارای دو ژن یکســان بودند، که امروزه به آنها «**هموزیگوت**»[1] (خالص) می‌گوییم. گیاهان دورگه یا هیبرید ایجاد شده در نسل اول (F1) کــه هرکدام از آنها دارای یک ژن برای بلندی ســاقه و یک ژن برای کوتاهی ســاقه بودند، «**هتروزیگــوت**»[2] (ناخالص) نامیده می‌شوند. ژن‌های مسئول ایجاد این صفات متضاد را آللومورف و یا به طور خلاصه **آلل**[3] می‌نامند.

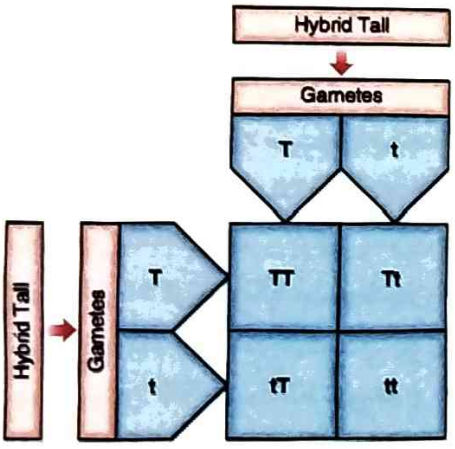
یــک روش دیگر برای تعیین ژنوتیپ زاده‌ها ســاختاری به نام مربع پانت[4] اســت (شکل ۳-۱)، که در فصل ۷ هنگام بررسی چگونگی تفکیک ژن‌ها در جمعیت‌های بزرگ مورد استفاده قرار می‌گیرد.

براســاس تجربیات مندل بر روی نخودفرنگی ســه اصل استنباط گردید: این اصول یا قوانین شامل اصل یکنواختی[5]، اصل جدایی[6] و اصل جورشدگی مستقل[7] می‌باشند.

1. Homozygote
2. Heterozygote
3. Allele
4. Punnet square
5. Law of uniformity
6. Law of segregation
7. Law of independent assortment



شــکل ۲-۱ توضیحی از آزمایشــات درون آنیری مندل و توضیح آنکه چطور نتایج آزمایشات را تفسیرکرد.



شکل ۳-۱، مربع پانت که نشاندهنده روش‌های مختلف تفکیک ژنها و ترکیب آنها در نسل دوم فرزندان شکل ۲-۱. این روش برای مشخص کردن ترکیبات احتمالی گامتها در آنژین‌های مختلف می‌باشد.

اصل یکنواختی

طبق این اصل، زمانی که دو هموزیگوت با آلل‌های متفاوت با همدیگر لقاح داده می‌شوند، تمامی زاده‌های نسل اول یکسان و هتروزیگوت می‌باشند. یعنی برخلاف تصور پیشین، صفات مخلوط نمی‌شوند، بلکه می‌توانند در نسل‌های بعدی، دوباره ظاهر شوند.

اصل جدایی

این اصل به این موضوع اشــاره دارد که هر فرد برای یک صفت ویژه، دارای دو ژن می‌باشــد که در هــر نوبت فقط یکی از آنها می‌تواند به نســل بعد، منتقل شــود. البتــه در این اصل استثناءهای نادری نیز مشاهده می‌شود که مربوط به زمانی است

که دو آلل ژن به‌دلیل عدم تفکیک صحیح کروموزومی در تقسیم اول میوز به درستی جدا نشوند (فصل ۳).

اصل جورشدگی مستقل

این اصل گویای این واقعیت است که اعضای جفت ژن‌های متفاوت، به‌صورت مستقل از هم، به زاده‌ها منتقل می‌شوند. البته این اصل همیشه درست نیست زیرا ژن‌هایی که روی یک کروموزوم و نزدیک به‌هم قرار گرفته‌اند، تمایل دارند تا باهم به ارث رسیده و منتقل شوند یعنی آنها پیوسته به‌هم می‌باشند (فصل ۷).

موارد دیگری وجود دارد که در آنها قوانین موجود در وراثت مندلی نقض می‌شوند، اما در مجموع اصول مندلی داری نقشی بنیادی دردرک این علم هستند.

اساس کروموزومی وراثت

هم‌زمان با افزایش توجه به وراثت مندلی، فرضیات متعددی در مورد نحوهٔ رخداد این توارث‌ها مطرح شد. تا آن زمان مشخص شده بود که هر سلول دارای یک هسته می‌باشد که در داخل آن تعدادی ساختارهای رشته‌ای شکل به‌نام کروموزوم قرار گرفته است. دلیل این نامگذاری، میل ترکیبی بالای این رشته‌ها به رنگ‌هایی ویژه است **کروما**: رنگ، **سوما**: بدن، جسم). این کروموزوم‌ها از نیمه دوم قرن ۱۹، به کمک ابداع روش‌های رنگ‌آمیزی سیتولوژی، قابل مشاهده شدند، و تصاویری از میتوز انسان از سال ۱۸۸۰ به بعد مشاهده شد. در سال ۱۹۰۲ والتر ساتن[1] دانشجوی پزشکی آمریکایی و تئودور بووری[2] زیست‌شناس آلمانی، به‌صورت مستقل پیشنهاد نمودند که کروموزوم‌ها می‌توانند عامل وراثت باشند (شکل ۴-۱). بعدها توماس مورگان، تئوری کروموزومی ساتن را به تئوری ژن تغییر داد (۱۹۱۷) و آلفونس جانسن[3]،ساختار کیاسماتا را طی میوز، ما بین کروموزوم‌های همولوگ (همساخت) مشاهده نمود. در اواخر سال‌های دهۀ ۱۹۲۰ و دهۀ ۱۹۳۰، سیریل دارلینگ‌تون[4] برای آشکار سازی مکانیسم‌های کروموزومی، از لاله‌های جمع‌آوری شده توسط هیئت اعزامی به ایران، استفاده کرد. طی سال‌های ۱۹۲۰ اصطلاح «ژنوم» وارد واژه‌نامه‌ها علمی شد. این واژه ادغامی از ژنوم[5] (واژهٔ آلمانی ژن) و ome از کلمهٔ کروموزوم بود..

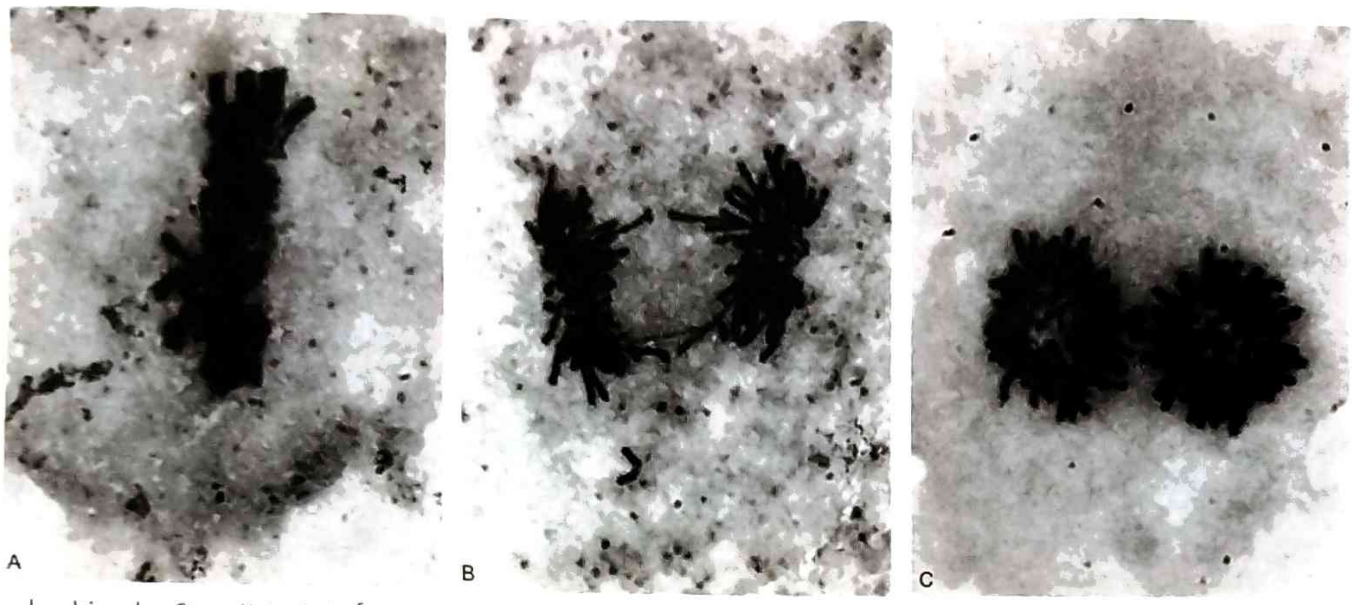
1. Walter Sutton
2. Theodiour Boveri
3. Alfons Janssens
4. Cyril Darlington
5. genom

هنگامی که برای نخستین بار، ارتباط بین وراثت مندلی و کروموزوم‌ها مشخص شد، تصور بر آن بود که تعداد کروموزوم‌های طبیعی در انسان ۴۸ عدد است، ولی در مقالات متعدد ارقام متفاوتی مطرح می‌شد. عدد ۴۸ در مقاله تئوفیلوس پینتر[6] در سال ۱۹۲۱ که سلول‌شناسی آمریکایی و شاگرد بووری بود، مطرح شد. در حقیقت خود پینتر، مقداری نمونه داشت که به‌وضوح ۴۶ کروموزوم را نشان می‌دادند. ولی او در انتها عدد ۴۸ را انتخاب کرد. این تناقضات احتمالاً ناشی از کیفیت **ضعیف** مواد مورد استفاده در مراحل اولیه علم ژنتیک بوده و حتی تا اوایل دهۀ ۱۹۵۰ سلول‌شناسان تعداد صحیح کروموزوم‌ها را ۴۸ عدد می‌دانستند. در سال ۱۹۵۶ تجیو و لوان[7]، یعنی ۳ سال بعد از آنکه ساختار صحیح DNA پیشنهاد گردید، تعداد کروموزوم‌ها را ۴۶ عدد بیان نمودند. طی چند سال مشخص شد که، علت برخی از اختلالات در انسان می‌تواند علاوه‌بر نقص در یک ژن منفرد، اضافه شدن یا حذف یک کروموزوم نیز باشد. در فصل ۱۷ ناهنجاری‌های کروموزومی به‌طور مفصل شرح داده شده است. یک‌سری از ناهنجاری‌های کروموزومی برای مثال جابه‌جایی‌های کروموزومی، می‌توانند در خانواده‌ها باقیمانده و ادامه پیدا کنند و گاهی مواقع گفته می‌شود که آنها طبق الگوی مندلی تفکیک می‌شوند.

DNA به‌عنوان اساس وراثت

اگر چه جیمز واتسون و فرانسیس کریک در سال ۱۹۵۳ به صورت قابل توجیه ساختار DNA را کشف نمودند، آنها به این دلیل مجذوب کار روی DNA شده بودند که در دهۀ ۱۹۴۰ نقش کلیدی آن به‌عنوان مادۀ ژنتیکی مشخص شده بود. پیش از آن، بسیاری از دانشمندان بر این اعتقاد بودند که ویژگی‌های وراثتی توسط پروتئین‌ها انتقال می‌یابد. این عقیده تا زمانی که ساختار مولکولی پروتئین‌ها را برای این کار بسیار پیچیده و دست‌وپاگیر دانستند، همچنان ادامه داشت. در واقع اسیدهای نوکلئیک در سال ۱۸۴۹ کشف شدند. در سال ۱۹۲۸ فِرد گریفیت[8] که روی ۲ سویهٔ **استرپتوکوکوس** کار می‌کرد، دریافت که ویژگی‌های یک سویه می‌تواند به سویهٔ دیگر منتقل شود که او آن را اصل **ترانسفورماسیون** نامید. در سال ۱۹۴۴ در مؤسسهٔ راکفلر نیویورک، سوالد آوِری[9]، مکلین مک‌کارتی[10] و کالین مک‌لوید[11] در حالی که

6. Theophilus Painter
7. Tjio and Levan
8. Fred Griffith
9. Oswald Avery
10. Maclyn McCarty
11. Colin MacLeod



شکل ۴-۱ گسترش کروموزومها بین دو سلول دختری در مراحل مختلف تقسیم سلول، A. متافاز B. آنافاز C. تلوفاز. ویژگی‌های رفتاری این کروموزوم‌ها در میتوز در فصل ۳ توضیح داده شده است.

روی **پنوموکوکوس** کار می‌کردند، DNA را به‌عنوان مادهٔ ژنتیکی، شناسایی کردند. حتی پس از آن نیز در جوامع علمی افراد بسیاری، نسبت به این نتیجه مشکوک بودند؛ DNA تنها مولکولی ساده با تکرارهای بیشمار چهار اسیدنوکلئیک است-بسیار کسل‌کننده! نبوغ واتسون و کریک در کمبریج سبب شناسایی ساختار DNA شد که به واسطه این مارپیچ دو رشته‌ایی بسیاری از واقعیت‌های زیست‌شناختی تولیدمثل توجیه شد و این مارپیچ ظریف دو رشته‌ای، برای اثبات شدن، به زمان نیاز داشت. در این کشف حیاتی، عکسی که به واسطه کریستالوگرافی اشعه X[1] توسط یک تکنسین به نام ریموند گوسلینگ (Raymond Gosling) گرفته شده بود، و وی زیر نظر موریس ویلکینز[2] و روزالین فرانکلین[3] در دانشکدهٔ سلطنتی لندن فعالیت می‌کرد، بسیار حائز اهمیت بود.

این فقط شروع راه بود، بایستی مراحلی که به واسطه آن DNA، که از واحدهای مجزای ژن تشکیل شده، و با دستورالعمل دقیق به پروتئینها که واحدهای ساختاری بافت هستند، ترجمه می‌شود، کشف گردد. توالی بازها در DNA و توالی اسیدهای آمینه در پروتئین یا همان کد ژنتیکی، در تجربیات بیوشیمیایی که در سال ۱۹۶۰ بازگشایی شد و این پیش بینی امکان پذیر شد که تغییرات بازها در DNA منجر به تغییر اسید آمینه در پروتئین می‌شود. در تجربیات بیشستر فرانسیس کریک، پائول زامک نیک و مالون هوگ لند مولکول RNA ناقل به نام tRNA را شناسایی کردند (فصل ۳) که این RNAها به طور مستقیم دستور العمل ژنتیک را به واسطه اسیدآمینه به ریبوزوم‌های درون سلولی منتقل کرده و سبب تولید زنجیره پروتئینی می‌شوند. تایید این کشفیات با تکنیک‌های توالی یابی DNA و DNA نوترکیب همراه شد. به طورجالبی اولین صفات ژنتیکی که در سطح مولکولی تعیین ویژگی شد در سال ۱۹۵۷ توسط توالی‌یابی بسیار طاقت‌فرسایی پروتئین‌ها انجام شده بود و آن آنمی داسی شکل بود که در اثر موتاسیون، توالی اسیدآمینه پروتئین هموگلوبین خون، تغییر می‌کند.

مگس سرکه (مگس میوه)

پیش از بازگشت به پیشرفت‌های تاریخی در ژنتیک انسانی، خالی از لطف نیست که به مروری کلی بر ارزش‌های موجودی نمائیم که ثابت کرد در پژوهش‌های ژنتیکی دارای اهمیتی فوق‌العاده است. این موجود یعنی مگس میوه، **دروزوفیلا**، دارای مزایای متفاوت و متعدد برای مطالعات ژنتیکی می‌باشد. این مزایا شامل موارد زیر است:

۱. می‌توان آن را به‌آسانی در یک آزمایشگاه پرورش داد.
۲. این مگس به‌سرعت و پرشمار در نرخی به میزان ۲۵-۲۰ نسل در سال، تولیدمثل می‌کند.
۳. دارای ویژگی‌هایی است که به‌آسانی قابل تشخیص است برای مثال: **بال مجعد** و **پیچ‌خورده** (بال تاب‌دار) و **بدن زرد**. که این صفت‌ها از وراثت مندلی تبعیت می‌کنند.
۴. **دروزوفیلا ملانوگاستر**، گونه‌ای که بیشترین مطالعات روی آن

1. X-ray crystallography
2. Maurice Wilkins
3. Rosalind Franklin

انجام شده است، تنها دارای ۴ جفت کروموزوم است که هر کدام از آنها نیز، دارای ظاهری متمایز از سایرین است به نحوی که به‌آسانی قابل شناسایی است.

۵. کروموزوم‌های موجود در غدد بزاقی لارو **دروزوفیلا**، یکی از بزرگترین کروموزوم‌های ساخته شده در طبیعت است که حداقل ۱۰۰ برابر بزرگتر از کروموزوم‌های موجود در سایر سلول‌های بدن مگس سرکه است.

باتوجه به چنین ویژگی‌های منحصربه‌فردی، از مگس‌های سرکه (میوه) به‌طور گسترده‌ای در آزمایش‌های اولیهٔ درون‌آمیزی استفاده شده است که نقش مهمی را در بیولوژی تکوین داشته است حوزه‌ای که در آن، شناخت همولوژی ژن در سراسر سلسله جانوری، دانشمندان را قادر نمود تا خانواده‌های ژنی که در جنین‌زایی انسان دارای نقش مهمی هستند، شناسایی کنند (فصل ۹).

توالی‌یابی ۱۸۰ میلیون جفت بازی ژنوم **دروزوفیلا ملانوگاستر** در انتهای سال ۱۹۹۹، کامل شد.

خاستگاه‌های ژنتیک پزشکی

علاوه بر پیر دی موپیریوس (Pierre de Maupertuis) و جوزف آدامز، که قبلا به کنجکاوی آنها در ارتباط با پُلی‌داکتیلی (چند انگشتی) و آلبینیسم اشاره شده بود، پیشگامان دیگری نیز مطرح هستند. جان دالتون که با نظریهٔ اتمی خود مشهور است بیماری‌هایی مثل کوررنگی و هموفیلیرا مشاهده کرد که امروزه اصطلاحاً به آنها صفات وابسته به جنس یا وابسته به X گفته می‌شود. هنوز کورنگی را بعضا، دالتونیسم می‌نامند.

در سال ۱۹۰۰ کارهای مندل مجددا مطرح شد. مقاله‌های او تقریباً به‌طور هم‌زمان توسط سه گیاه‌شناس اروپایی به‌نام‌های دوریس[1] (هلند)، کورنز[2] (آلمان) و فون تشرماک[3] (اتریش) بازگویی شد و این شروعی واقعی برای ژنتیک پزشکی و محرکی عظیم برای مطالعهٔ بیماری‌های ارثی به‌حساب آمد. افتخار شناسایی اولین صفت تک‌ژنی، به‌طور مشترک نصیب ویلیام بتسن[4] و آرچیبالد گارود[5] گردید. این دو دانشمند پیشنهاد دادند که بیماری آلکاپتونوری یک اختلال نادر مغلوب اتوزومی است. این اختلال نسبتاً بی‌ضرر است و طی آن زمانی که ادرار در معرض هوا یا مواد قلیایی قرار گیرد، به‌علت ناتوانی بیمار در متابولیزه کردن اسید هموجنتیسیک[6] رنگ آن تیره می‌شود. در نوزادان بی رنگ شدن پوست در ناحیهٔ پوشک شده تظاهر می‌کند و افراد بزرگسال بیمار نیز ممکن است آرتریت یا التهاب مفاصل را نشان دهند. با فهم اینکه در این اختلال ارثی یک فرایند شیمیایی دخیل است، در سال ۱۹۰۸ گارود اصطلاح «**نقص مادرزادی در متابولیسم**[7]» را استفاده کرد. اگرچه کارهای وی تا اواسط قرن بیستم تا زمانی‌که ظهور الکتروفورز و کروماتوگرافی سبب ایجاد یک تحول عظیم در بیوشیمی شد از نظرها به دور ماند. امروزه صدها نوع از این اختلالات شناسایی شده است و باعث ایجاد شاخهٔ جدیدی از مطالعات، به‌نام «ژنتیک بیوشیمیایی» شده است (فصل ۱۸). تاریخچهٔ بیماری طی قرن بیستم، نقش فاکتورهای ارثی در بسیاری از بیماری‌ها مورد شناسایی قرار گرفت و مکانیسم‌های ژنتیکی متفاوتی در ایجاد آن احتلالات معین شد. عموما اختلالات ارثی تحت عناوین **اختلالات تک‌ژنی، اختلالات کروموزومی** و **اختلالات چندعاملی** طبقه‌بندی می‌شوند. به‌علاوه مشخص شده است که در ایجاد برخی بیماری ها، تعامل ژن‌های متفاوت باهم، (وراثت چندژنی) می‌تواند نقش داشته باشد و در نوعی تقسیم‌بندی دیگر، بیماری‌های ژنتیکی سوماتیکی **اکتسابی** بایستی در نظر گرفته شود.

ناهنجاری‌های تک‌ژنی

گارود پیشنهاد کرد علاوه‌بر بیماری آلکاپتونوری، بیماری‌های آلبینیسم و سیستینوری نیز به‌صورت وراثت مغلوب منتقل می‌شوند. پس از آن، به‌سرعت موارد دیگری نیز شناسایی شدند که منجربه افزایش دانش مربوط به اینگونه بیماری‌ها گردید. به‌طوری‌که تا سال ۱۹۶۶، تقریباً ۱۵۰۰ بیماری‌ها یا صفات تک‌ژن شناسایی شدند و پزشک آمریکایی بانام ویکتور مک‌کیوسیک، از تمامی اختلالات تک‌ژنی شناخته شدهٔ موجود، لیستی را تهیه کرد (شکل ۵-۱). تا سال ۱۹۹۸ یعنی زمانی که ویرایش دوازدهم این فهرست منتشر شد، بیش از ۸۵۰۰ اختلال تک‌ژنی در این فهرست قرار گرفته بود (شکل ۶-۱). رشد فهرست مک کیوسک به‌صورت تصاعدی بوده است و **هم اکنون نیز به صورت الکترونیکی از طریق اینترنت با عنوان** (OMIM)[8] **در دسترس است**. از ۱۹۸۷ تا اواخر ۲۰۱۹ OMIM محتوی بیش از ۲۵۰۰۰ مورد و بیش از ۵۵۰۰ فنوتیپ با مکانیسم مولکولی مشخص و حاوی بیش از ۱۶۰۰۰ توصیف ژن می‌باشد.

1. Devries
2. Correns
3. Von Tschermak
4. William Bateson
5. Archibald Garrod
6. Homogentisic acid
7. inborn error of metabolism
8. Online Mendelian Inheritance in Man

شکل ۵-۱ تصویر دکتر مک کیوسیک (Victor Makusick) در سال ۱۹۹۴ که مطالعات و فهرست‌های تهیه شده توسط او، برای ژنتیک پزشکی بسیار حائز اهمیت بوده است.

ناهنجاری‌های کروموزومی

بهبود در تکنیک‌های مطالعهٔ کروموزوم‌ها در سال ۱۹۵۹ نشان داد که حضور یک کروموزوم اضافی ۲۱ منجر به سندرم داون می‌شود. کشفیات مشابه دیگری به دنبال آن به سرعت در مورد سندرم‌های کلاین‌فلتر و ترنر نیز در سال ۱۹۵۹ مشخص شد. تکنیک‌های نواربندی کروموزومی[1] که در سال ۱۹۷۰ توسعه یافت، سبب شد تا به طور قابل اطمینانی کروموزومها به‌طور منحصر بفرد تشخیص داده شوند و حذف و اضافه شدن یک قطعه بسیار کوچک کروموزومی که می‌تواند اثر مخربی بر روی تکامل انسان بگذارد را با این روش می‌توان تشخیص و تایید کرد (فصل ۱۷).

اخیراً مشخص شده است که شماری از اختلالات نادری که در آنها، مشکلاتی در یادگیری و همچنین خصوصیات جسمی غیرطبیعی ایجاد می‌شود، ناشی از حذف مقدار بسیار کمی از مادهٔ کروموزومی است که این مقدار به‌قدری ناچیز است که حتی به کمک قوی‌ترین میکروسکوپ‌های نوری نیز قابل مشاهده نمی‌باشد. این نوع از ناهنجاری‌ها را اصطلاحاً سندرم‌های ریزحذف[2] می‌نامند (فصل ۱۷) که توسط تکنیکی به‌نام FISH (**هیبریداسیون فلوروسنس در جا**) تشخیص داده می‌شود. FISHترکیبی از تجزیه و تحلیل کروموزومی مرسوم (**سیتوژنتیک**) و فناوری تشخیصی جدید DNA (**ژنتیک مولکولی**) می‌باشد (فصل ۵).

امروزه تکنیک ریزآرایه (CGH) یا هیبریداسیون ژنومیک مقایسه‌ای در تشخیص نوارایی نامتعادل ظریف مانند ریزحذف و ریزمضاعف شدگی تحول ایجاد کرده است (فصل ۵) و در صورت در دسترس بودن، به عنوان اولین تست مورد انتخاب می‌باشد.

ناهنجاری‌های چندعاملی

فرانسیس گالتون[4] عموزاده چارلز داروین بود که علاقه شدیدی به مطالعه برخی از صفات انسان مثل قد، جثه و هوش داشت. او در پژوهش‌های خود روی دوقلوهای همسان مطالعه می‌نمود، او دریافت که تفاوت بسیاری از صفات بر روی دو قلوها در نتیجه اثرات محیطی می‌باشد. گالتون مفهوم ضریب بازگشتی[5] یا واپس‌روی را در ژنتیک به‌عنوان ابزاری برای تخمین میزان تشابه، بین وابستگان گوناگون معرفی نمود. و این مفهوم جهت ادغام شدن با کشفیات ژن‌های مندلی گسترش یافت و سعی شد که توصیف شود که چگونه پارامترهایی همچون قد، رنگ پوست می‌تواند به واسطه برهمکنش ژنها تعیین شود و درحالیکه هر یک از این ژنها اثر افزایشی کمی روی هم دارند. و این با ویژگی‌های تک‌ژنی تضاد دارد که در آن، کارکرد یک ژن به‌صورت کاملاً مستقل و طی یک الگوی غیرافزایشی، بروز می‌یابد.

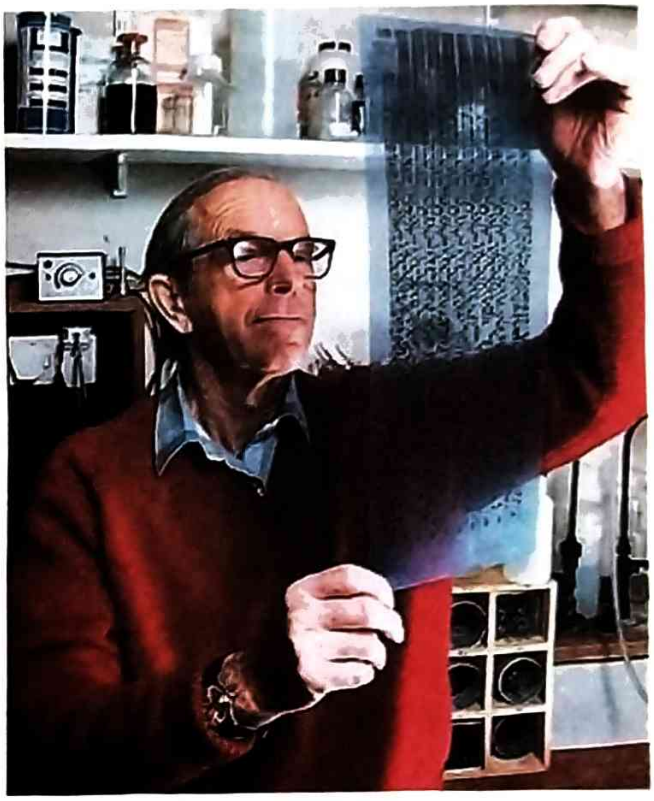
مدل توارث کمی به طور گسترده ایی مورد پذیرش قرار گرفته است و جهت توصیف الگوی توارث بسیاری از بیماری‌های شایع بکار رفته است (فصل ۱۰) که شامل: بدریختی‌های مادرزادی مثل شکاف لب[6]، شکاف کام[7]و اختلالاتی که بروز دیرهنگام دارند مانند فشارخون بالا[8] دیابت ملیتوس و بیماری آلزایمر می‌باشد. مطالعات جدید نقش بسیاری از ژنها را که سبب ایجاد بیماری‌ها با تاخیر در سن بروز می‌شود را تایید می‌کند اگرچه که مراحل پیشرفت شناسایی این ژنهای مستعد کننده آهسته می‌باشد. در برخی از بیماری‌ها مانند دیابت ملیتوس تیپ I، ژن‌های متفاوت، می‌توانند با اثرات کم یا زیاد تعیین کننده استعداد ابتلا به این

1. Banding
2. Microdeletion syndromes

3. Fluorescent In-Situ Hybridization

۴. Francis Galeton، گالتون و داروین مستقیماً پسرعمو نبودند زیرا فامیلی یکسان ندارند در واقع آنها یک جد مشترک به‌نام ارسموس داروین دارند و با توجه به شجره‌نامه آنها در اینترنت، half-cousin (پسرعموی ناتنی) هستند لذا ترجمه cousin به خویشاوند دور با توجه به فرهنگ معاصر به‌نظر صحیح‌تر است (ویراستار).

5. Regression
6. Cleft lip
7. palate
8. Hypertension



شکل ۶-۱ فردریک سنجر متداول‌ترین روش توالی‌یابی DNA را ابداع کرد و دو جایزه نوبل دریافت کرد.

بیماری باشند به طور کلی در حال حاضر بیماری‌های پلی ژنتیک و مولتی فاکتوریال شناسایی شده سهم مهمی را در ایجاد بیماری‌های مزمن دوره بزرگسالی دارند (فصل ۱۰).

بیماری ژنتیکی سوماتیکی اکتسابی

تمامی خطاهای ژنتیکی ایجاد شده، در طی لقاح رخ نمی‌دهد. در خلال یک دورهٔ متوسط زندگی انسان، میلیاردها تقسیم سلولی میتوز رخ می‌دهد که در هریک از این تقسیم‌ها امکان وقوع جهش‌های تک‌ژنی، خطا در نسخه‌برداری DNA یا همانندسازی و همچنین ایجاد ناهنجاری‌های کروموزومی به‌علت اختلال در فرآیند جداسازی کروموزومی، وجود دارد. امروزه مشخص شده است که انباشتگی جهش‌های سوماتیکی و ناهنجاری‌های کروموزومی نقش عمده‌ای را در پیدایش سرطان ایفا می‌کند (فصل ۱۴). همچنین به موازات افزایش سن و وقوع پیری، این رخدادها نیز افزایش پیدا می‌کند و نیز توصیف کننده خود فرایند پیری می‌باشد. دانستن این نکته ضروری است که همهٔ بیماری‌هایی که اساس ژنتیکی دارند، ارثی نمی‌باشند.

پیش از درنظر گرفتن اثر بیماری وراثتی، معرفی چند تعریف ضروری است:

بروز[1]

بروز، اشاره به میزان بروز موارد جدید بیماری‌ها دارد. بنابراین اگر بروز یک بیماری خاص در هر تولد برابر یک در ۱۰۰۰ باشد، در آن صورت به‌طور میانگین، از هر ۱۰۰۰ نوزاد یکی به آن بیماری مبتلا است.

شیوع[2]

به درصدی از جمعیت، که در یک زمان خاص به یک بیماری مشخص مبتلا می‌شوند، اشاره دارد. شیوع یک بیماری ژنتیکی، به‌طور معمول، از میزان بروز آن در هنگام تولد، کمتر است. زیرا امید به زندگی کاهش می‌یابد و یا این‌که سیر بیماری، در سن بالاتر شروع می‌شود.

بسامد (فراوانی)[3]

بسامد یا فراوانی یک واژهٔ عمومی بوده و فاقد ویژگی علمی است. اگرچه اغلب این اصطلاح به هنگام محاسبه فراوانی‌های ژنی مترادف با واژهٔ بروز استفاده می‌شود (فصل ۷).

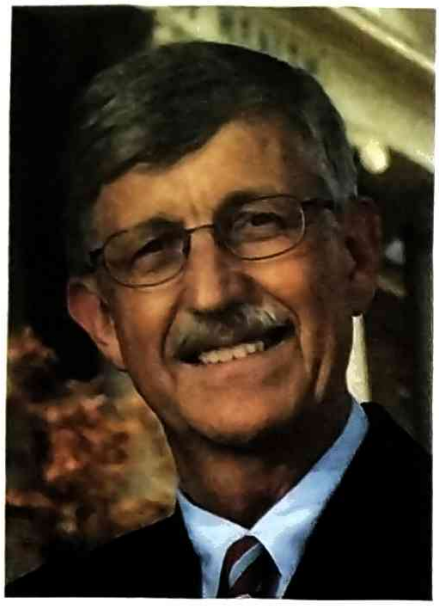
مادرزادی[4]

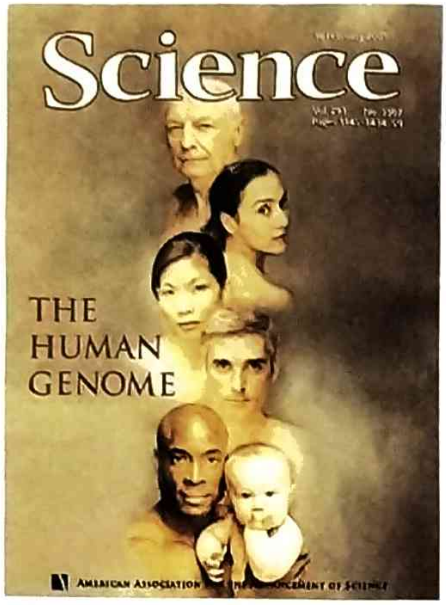
حالت مادرزادی به این مفهوم است که بیماری یا وضعیت خاص مورد نظر، در هنگام تولد وجود دارد. بنابراین شکاف کام می‌تواند مثالی از یک بدریختی مادرزادی باشد. البته لازم به ذکر است که، تمامی ناهنجاری‌های ژنتیکی در ارتباط با سن آغاز به‌طور مثال بیماری هانتینگتون و همچنین تمامی ناهنجاری‌های مادرزادی ژنتیکی از نظر خاستگاه (مثلاً تخریب‌های جنینی که در فصل ۱۶ بحث شده است)، مادرزادی محسوب نمی‌شود.

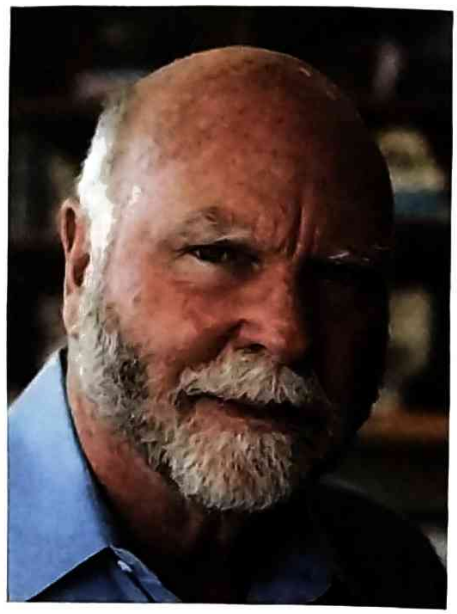
توالی‌یابی DNA:

توانایی جستجو برای موتاسیونها در DNA انسان جهت تشخیص علت بیماری‌های ژنتیکی به امکان توانایی توالی‌یابی DNA وابستگی دارد. در ابتدا طاقت‌فرسا بود. اولین روش عملی توسط والتر گیلبرت توسعه یافت که توالی‌یابی به واسطه شکستگی بازهای‌های خاص DNA پس از به کاربردن مدیفیکاسیونهای شیمیایی بر روی DNA بود. اما فردریک سنجر (شکل ۱-۶) تکنیک هوشمندانه‌تری را درسال ۱۹۷۵ بر پایه خاتمه پایان زنجیره ابداع کرد که به دلیل رادیواکتیویته کم، به عنوان یک روش قابل اعتماد، کاربردی و عمومی مورد پذیرش

1. Incidence
2. prevalence
3. Ferquency
4. Congenital







شکل ۷-۱ فرانسیس کولین (سمت چپ) و کرگ ونتر (سمت راست) افرادی بودند که اولین پیش‌نویس ژنوم انسان را در Science در سال ۲۰۰۱ منتشر کردند

قرار گرفت. هر دو در سال ۱۹۸۰ جایزه نوبل را برای این دستاورد دریافت کردند که این دومین جایزه نوبل سنجر بود که در سال ۱۹۵۸ جهت تعیین توالی اسیدآمینه انسولین دریافت کرده بود (او تنها دانشمند انگلیسی می‌باشد که دو جایزه نوبل را برده است). توالی‌یابی سنجر در ژنتیک مولکولی انسانی روشی بنیادی می‌باشد و این واژه در زبان ژنتیک مانند وراثت مندل و کاتالوگ مک کیوسک مشهور است.

تأثیر بیماری ژنتیکی

در طی قرن بیستم با توسعه بهبود سلامت عمومی، برنامه واکسیناسیون و بهبود وضعیت منازل و سیستم تخلیه فاضلاب، مراعات اصول بهداشتی و درمان سبب تغییر الگوی بیماری‌ها شده و مسبب افزایش شناسایی فاکتورهای ژنتیک در تمام سنین شده است. برای برخی از پارامترها مثل مرگ و میرهای پیرامون زمان تولد[1] (قبل و بعد از تولد)، شمار واقعی بیماری‌های با علت‌های منحصربه‌فرد ژنتیکی احتمالاً ثابت بر جای مانده است؛ ولی سهم نسبی آنها در مجموع افزایش‌یافته زیرا سهم سایر عوامل از جمله عفونت‌ها، کاهش‌یافته است. در مورد سایر بیماری‌ها مانند بیمای‌های مزمن در افراد بزرگسال، سهم کلی ژنتیک به‌علت افزایش میزان امید به زندگی وطولانی شدن دوره زندگی، تقریباً به‌طور قطع افزایش یافته است. زیرا عمر طولانی‌تر، فرصت بیشتری را برای آشکار شدن برهمکنش‌های مخرب میان محیط و ژنتیک را فراهم نموده است. به‌عنوان مثال در این زمینه می‌توان به بیماری‌هایی مانند آلزایمر، تخریب ماکولار، کاردیومیوپاتی، دیابت شیرین و چاقی اشاره کرد. امروزه بحث‌های زیادی وجود دارد که سهم ژنتیک و عوامل محیطی را در افزایش میزان شیوع چاقی در سرتاسر جهان مطرح می‌کند.

جهت تأثیر فاکتورهای ژنتیکی در میزان بروز بیماری در طی سنین مختلف به موارد زیر توجه کنید.

سقط‌های خودبه‌خودی

در ۵۰-۴۰ % از تمامی سقط‌های رخ داده طی سه ماههٔ نخست بارداری، یک ناهنجاری کروموزومی حضور دارد. تقریباً از هر ۴ بارداری، یک مورد منجر به سقط خودبه‌خودی می‌شود در نتیجه حدود ۱۰% تمام بارداری‌های شناسایی شده دارای ناهنجاری کروموزومی هستند. این میزان با محاسبهٔ بارداری‌های تشخیص داده نشده، به مراتب بیشتر خواهد بود. همچنین احتمالاً درصد قابل توجهی از سقط‌ها با کروموزم‌های طبیعی درواقع دارای خطاهای ژنتیکی کشنده ی غیر قابل مشاهده با میکروسکوپ می‌باشند.

نوزادان تازه متولد شده

از میان تمامی نوزادان، حداقل ۳% آنها، دارای یک ناهنجاری عمده مادرزادی می‌باشند که از این مقدار ۵۰% این ناهنجاری‌ها، مطلق یا به طور نسبی به وسیله فاکتورهای ژنتیک ایجاد شده است. (فصل ۱۶). تخمین زده می‌شود که میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی و تک‌ژنی در نوزادان به ترتیب یک

1. perinatal

در ۲۰۰ و یک در ۱۰۰ باشد.

دورهٔ کودکی

در سنین مدرسه ۱۲-۱۴% کودکان مشکلاتی را با منشا تکوینی نشان می‌دهند. ناهنجاری‌های ژنتیکی، عامل حدود ۵۰% نابینایی‌ها، ناشنوایی‌ها و اختلال در یادگیری در کودکان است. در کشورهای توسعه‌یافته، مجموعهٔ ناهنجاری‌های ژنتیکی و بدریختی‌های مادرزادی با هم، ۳۰% پذیرش‌های بیمارستان کودکان و حدود ۵۰-۴۰ % تمامی مرگ و میرهای دوران کودکی را به خود اختصاص داده است.

دروهٔ بلوغ و بزرگسالی

تقریبا، ۱% تمامی بدخیمی‌ها، ناشی از الگوی وراثت تک‌ژنی است و حدود ۱۰-۵% سرطان‌های رایج مانند سرطان پستان، کولون و تخمدان، در اثر عوامل وراثتی بروز می‌یابد. تا سن ۲۵ سالگی، در ۵% از افراد جمعیت، ناهنجاری‌هایی مشاهده می‌شود که فاکتورهای ژنتیکی در ایجاد آن نقش مهمی دارند. با در نظر گرفتن سهم ژنتیک، در ایجاد سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی و عروقی، برای مثال انسداد سرخرگ کرونری و فشارخون بالا، برآورد شده است در کشورهای توسعه‌یافته، بیش از ۵۰% از افراد بالغین مسن دارای یک مشکل پزشکی با منشاء ژنتیکی خواهند بود.

پیشرفت‌های عمده جدید

امروزه مطالعهٔ ژنتیک و بررسی نقش آن در ایجاد بیماری‌های انسانی، به‌عنوان یکی از هیجان‌انگیزترین قلمروهای تأثیرگذار در پژوهش‌های پزشکی محسوب می‌شود که مورد توجه و علاقهٔ فراوانی قرار گرفته است. از سال ۱۹۶۲ که فرانسیس کریک، جیمز واتسون و موریس ویلکینز جهت آشکار سازی ساختار DNA مورد تحسین قرار گرفتند، جایزهٔ نوبل در پزشکی یا فیزیولوژی ۲۸ بار و جایزه بیوشیمی ۷ بار به دانشمندانی که در حوزه‌های ژنتیک مولکولی و انسانی یا رشته‌های وابسته کار می‌کردند، تعلق گرفته است. (جدول ۱-۱). حاصل این مطالعات پیشگام، پایه گذاری صنعت فن‌آوری مولکولی با کاربردهای متنوع، از قبیل ایجاد و توسعهٔ گیاهان اصلاح شده ژنتیکی مقاوم به بیماری و همچنین حیوانات مهندسی ژنتیک شده (ترانس ژنتیک) با هدف تولید داروهای درمانی و تولید واکسن‌هایی بر پایهٔ DNA برای بیماری‌هایی مانند مالاریا می‌باشد.و نکته مورد توجه دیگر آن است که آزمایش‌های مقرون به صرفه جهت تشخیص استعداد ابتلا به بیماری‌ها با امکان ارائه مستقیم به مشتری باید دردسترس باشد. شرکت‌های دارویی به‌شدت در زمینهٔ فارماکوژنومیک برمبنای DNA (دارودرمانی مناسب با طبیعت ژنتیکی (ساختار) هر شخص) سرمایه‌گذاری می‌کنند، که بر اساس ژنتیک هر فرد دارو درمانی انجام شود.

پروژه ژنوم انسانی (HGP)

با پیشرفت سریع در فناوری DNA، گروهی از دانشمندان آینده‌نگر در آمریکا، در سال ۱۹۸۸ کنگرهٔ کشور را متقاعد کردند که هزینهٔ یک برنامه بین‌المللی هماهنگ را برای توالی‌یابی کل ژنوم انسان تأمین کنند. این برنامه از سال ۲۰۰۵-۱۹۹۰ به اجرا درآمد و در ابتدا ۳ میلیارد دلار آمریکایی به این پروژه اختصاص یافت. تقریباً ۵% بودجه صرف مطالعهٔ جنبه‌های اخلاقی و اجتماعی این دانش جدید، در شناسایی توان بسیار آن در تأثیر روی سیاست‌های بهداشت عمومی، برنامه‌های غربال‌گری و انتخاب فردی شد. این طرح از نظر پیچیدگی، مشابه مأموریت آپولو در نشستن بر سطح ماه بود، اگرچه از جنبه علمی، مزایای درازمدت آن احتمالاً بسیار ملموس‌تر است. طرح اولیهٔ توالی DNA ۳ بیلیون جفت باز از ژنوم انسان در سال ۲۰۰۱ با موفقیت به اتمام رسید و توالی کامل آن در اکت ۲۰۰۴ پیش از برنامهٔ زمان‌بندی شده به چاپ رسید.مرکز سنجر در کمبریج سهم مهمی را در پروژه ژنوم انسان (HPG) با راهنمایی جان سالستون John Sulston داشت که تقریبا یک سوم توالی‌یابی ژنوم در آنجا انجام شد. سالستون به همراه سیدنی برنر SydneyBrenner و رابرت هورویتس RobertHorvits جایزه نوبل را برای تفسیر تمام توالی رشد و نمو جنین نماتودی به نام کائنورابدیتیس الگانس Caenorabditis elegans دریافت کردند. او شدیدا و به طور پیوسته و موفقیت آمیزی درموقع لزوم مبارزه کرد تا داده‌های ژنومیک به طور آشکار در دسترس جامعه علمی باشد و در مقابل بهره‌برداری تجاری و ثبت اختراع ژن‌ها و ژنوم انسان ایستادگی کرد. پیش از این، عقیده برآن بود که انسان به‌طور تقریبی، صدهزار ژن کدکننده را برای ترسیم نقشهٔ زندگی دارا باشد، اما زمانی که اطلاعات به‌دست آمدهٔ پروژهٔ ژنوم بررسی شد، این تعداد بسیار کمتر برآورد شد و موجبات شگفتی بسیار را فراهم آورد. تخمین فعلی این ژن‌ها، رقمی در حدود ۲۰۰۰۰ هزار است. بهرحال مشخص شد که بسیاری از ژن‌ها ظرفیت انجام چندین عملکرد را دارند که این حالت در برخی از موارد باعث به چالش کشیده شدن طبقه‌بندی بیماری‌ها شده است. موفقیت پروژه ژنوم انسان با تولد توالی‌یابی نسل بعد -**توالی‌یابی کل اگزوم (WES)**

جدول ۱-۱ اکتشافات ژنتیکی که منجر به دریافت جایزه نوبل برای پزشکی فیزیولوژی و یا شیمی از سال ۱۹۶۲-۲۰۲۰ شد.

سال	برندگان جایزه نوبل	اکتشاف
۱۹۶۲	فرانسیس کریک، جیمز واتسون، موریس ویلکینز	ساختار مولکولی DNA
۱۹۶۵	فرانسوا ژاکوب، ژاک موند،آندره لوف	تنظیم ژنتیکی
۱۹۶۶	پیتون راس	ویروس انکوژنی
۱۹۶۸	رابرت هالی، گوبیند خورانا، مارشال نیربرگ	رمز گشایی کد ژنتیکی
۱۹۷۲	کریستین B. انفیسن، استنفورد مور، ویلیام H. استاین	ریبونوکلئاز
۱۹۷۵	دیوید بالتیمور، رناتو دولبکو، هووارد تمین	برهمکنش بین ویروس‌های توموری و DNA هسته‌ای
۱۹۷۸	ورنر آربر، دانیل ناتان، هامیلتون اسمیت	آنزیم محدودالاثر
۱۹۸۰	باروک بناسراف، جین داست، جرج اسنل	کنترل ژنتیکی پاسخ ایمنی (جایزه نوبل پزشکی)
۱۹۸۳	باربارا مک کلینتاک	ژن‌های متحرک (ترانس پوزون)
۱۹۸۵	میشل براون، ژوزف گولد استین	رسپتورسلولی در هایپر کلسترولمی خانوادگی
۱۹۸۷	سوسومو تونگاوا	جنبه‌های ژنتیکی آنتی‌بادی
۱۹۸۹	میشل بی شاپ، هارولد وارموس	مطالعه انکوژن (نوبل پزشکی)
۱۹۹۳	ریچارد روبرت، فیلیپ شارپ، کری B. مولیس، میشل اسمیت	شیمی بر پایه DNA و اکتشاف PCR (نوبل شیمی)
۱۹۹۵	ادوارد لیوس، کریستین نوسلاین وولهارد، اریک ویشاوس	هموئوتیک و سایر ژن‌های تکاملی
۱۹۹۷	استنلی پروزینر	پریون
۱۹۹۹	گانتر بلوبل	سیگنالینگ در انتقال پروتئین
۲۰۰۰	آروید کارلسن، پل گرین گارد، اریک کندل	انتقال سیگنال در سیستم عصبی
۲۰۰۱	لی لند هارت ول، تیموتی هانت، پل نرس	تنظیم چرخه سلولی
۲۰۰۲	سیدنی برنر، رابرت هورویتز، جان سالستون	تنظیم ژنتیکی تکامل و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوز)
۲۰۰۶	اندرو فایر، کریگ ملو	RNA مداخله‌گر (نوبل پزشکی)
۲۰۰۶	راجر D.کورنبرگ	رونویسی یوکاریوتی (نوبل شیمی)
۲۰۰۷	ماریو کاپکی، مارتین ایوانز، اولیور اسمیت	دستکاری ژنی با استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی
۲۰۰۹	الیزابت بلک برن، کارول گریدر، جک شاستک	نقش تلومراز در حفاظت از تلومرهای کروموزوم
۲۰۱۰	رابرت G. ادوارد	لقاح در آزمایشگاه
۲۰۱۲	جان B. گوردن، شینیا یاماناکا	دوباره برنامه‌ریزی کردن سلول بالغ و تبدیل آن به سلول بنیادی چندین ظرفیتی (پلوری پوتنت) (نوبل پزشکی)
۲۰۱۳	جیمز راثمن، راندی W شکمن، توماس C سودهاف	ماشین تنظیمی نقل و انتقال وزیکولی و سیستم انتقالی الی در سلول
۲۰۱۵	توماس لیندهال، پل مادریچ، عزیز سانجار	مطالعه مکانیسم ترمیم DNA (نوبل شیمی)
۲۰۱۶	یوشینیری اوسومی	مکانیسم اوتوفاژی
۲۰۱۷	جفری C. هال، میشل روزباش، میشل W یانگ	مکانیسم کنترلی مولکولی ریتم شبانه‌روزی
۲۰۱۸	جیمز P آلیسون، تاسکو هانجو	درمان سرطان با مهار منفی تنظیم ایمنی
۲۰۲۰	امانوئل شارپنتیر، جنیفر A. دادنا	شناسایی تکنیک – CRISPR/Cas9 قیچی ژنتیکی

و توالی‌یابی کل ژنوم (WGS)- و تسریع شناسایی ژنهایی که در ایجاد بیماری نقش دارند و قبلا عنوان شده بودند، رخ داده است. علاوه بر این مطالعه در گروه‌های جمعیتی که در مکانهایی با مقیاس صنعتی زندگی می‌کنند به درک بهتر تنوع انسانی و ارتباط آن با سلامتی و بیماری کمک کرده و در کنار آن رشته بیوانفورماتیک رشد کرده است، علمی که در آن زیست‌شناسی، مطالعات عملکردی و فن‌آوری اطلاعات با فنوتیپ برای تسهیل تفسیر تغییرات توالی ادغام می‌شود، که همه آنها برای آینده قابل پیش‌بینی ادامه دارد.

چشم‌اندازی برای درمان

بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی به روش‌های درمانی مرسوم مقاومت نشان می‌دهند، بنابراین احتمال تغییر موفقیت آمیز کد ژنتیکی در سلولهای بیماران بسیار جذاب است. این شروع، یک چشم انداز واقع بینانه از دست یابی به موفقیت شناخته شده‌ای به نام ویرایش ژن (Gene editing) بر پایه تکنولوژی CRISPER (تکرارهای پالیندرومیک کوتاه فاصله‌دار تنظیمی خوشه‌ایی) و Cas9 (پروتئین ۹ مرتبط با crisper) علاوه بر طیف وسیعی از سایر استراتژی‌ها است که همراه با افزایش خوش بینی برای درمانهای دارویی جدید مانند درمان با سلول بنیادی، سرطان درمانی با تقویت سیستم ایمنی و ژن تراپی می‌باشد. به طور کلی امید بیشتری نسبت به قبل برای درمان برخی از بیماری‌های ژنتیکی وجود دارد (فصل ۱۵)

پیشرفت تأثیرات اجتماعی در ژنتیک

در پیشرفت‌های ایجاد شده در عرصه ژنتیک نگرانی مربوط به نحوه استفاده و کاربردی شدن این علم در حوزه پزشکی نیز افزایش یافته است. نحوه شناسایی ژن‌های انسانی و بررسی بیماریها هنوز تردیدهایی را به همراه داشته است که برای بررسی‌های بیشتر این جزئیات به فصل ۲۲ مراجعه نمایید. زمینه‌های مرتبط با این موضوع ژنتیک پیش از تولد و ژنتیک تولیدمثل می‌باشد. با وجود اینکه چهارچوب قانونی ملی و فرهنگها در سرتاسر جهان بسیار گسترده هستند، فعالیت در پیرامون انجام دادن کاریوتایپ پیش از تولد، برای سندرم داون در اواسط ۱۹۶۰، امروزه در تکنولوژی منعکس شده است که این تکنیک برای انجام دادن غربالگری ژنتیک در جنین متولد نشده بر مبنای DNA جنینی آزاد (cell free fetal DNA) در گردش خون مادری و یا بر روی جنین‌هایی که به صورت لقاح آزمایشگاهی ایجاد شده اند، استفاده

شکل ۸-۱ آقای جان سالتون که مشارکت بریتانیا را در تعیین توالی ژنوم انسان در مرکز ساغر رهبری کرد

می‌شود. بحث‌های فراوانی در مورد نگرانی‌هایی ناشی از آشکار شدن یافته‌های تصادفی به دنبال توالی‌یابی اگزوم و ژنوم کل DNA نوزادان که از نظر تکنیکال امکان‌پذیر است و برای اهداف بالینی خاص انجام شده به وجود آمده که این مسائل در سطح سازمانهای حکومتی بیان شده است. بسیاری از این سوالات پاسخ مشخصی ندارد و به این مفهوم می‌باشد که بایستی متخصصین بالینی و مشاورین برای پاسخگویی به نیازهای عمومی جهت آینده قابل پیش بینی، مورد آموزش صحیح قرار بگیرند.

مفاهیم بنیادی

۱- صفتی که در یک دورگه (هتروزیگوت) بروز می‌کند، غالب است. یک صفت مغلوب، تنها در یک فرد با دو نسخه از ژن مربوط به آن، بیان می‌شود. (یعنی یک هموزیگوت)

۲- مندل پیشنهاد کرد که هر فردی برای هر صفت دو ژن دارد: هریک از آنها از یک والد به ارث می‌رسد و یکی از آنها به هر فرزند منتقل می‌شود. ژن‌ها در لوکوس‌های متفاوت، به‌طور مستقل از هم عمل کرده و جدا می‌شوند.

۳- جدا شدن کروموزوم در تقسیم سلولی، جدا شدن ژن را تسهیل می‌کند.

۴- بیماری‌های ژنتیکی در حداقل ۲% تمام نوزادان وجود دارند، مسئول ۵۰% نابینایی، ناشنوایی، مشکلات یادگیری و مرگ و میرهای دروان کودکی‌اند.

۵- از زمان کشف مجدد تحقیقات ژنتیک مندل روی نخودفرنگی تا توالی یابی کامل ژنوم انسان تقریباً ۱۰۰ سال فاصله بود.

۶- ژنتیک مولکولی و بیولوژی سلولی در تحقیقات پزشکی خط مقدم هستند و ترکیب آنها با رشته بیوانفورماتیک روش نوینی جهت درمان بیماریهای ژنتیک می‌باشند.

فصل ۲

اساس سلولی و مولکولی وراثت

عالیجناب، هیچ چیز برای موجودی کوچک مثل انسان، آنقدرها کوچک نیست. با مطالعهٔ چیزهای کوچک است که می‌توانیم تا آنجا که ممکن است هنر بزرگ داشتن کمترین بدبختی و بیشترین خوشبختی را بدست آوریم.

ساموئل جانسون

ماده وراثتی در هسته سلول وجود دارد در حالی‌که سنتز پروتئین در سیتوپلاسم رخ می‌دهد. سیر حوادثی که از ژن به فرآورده‌های نهایی منجر می‌شود، چیست؟

این فصل زیست‌شناسی سلولی و مولکولی پایه را با رئوس کلی ساختار DNA، فرآیند همانندسازی DNA، انواع توالی‌های DNA، ساختار ژن، کد ژنتیکی، فرآیندهای رونویسی و ترجمه، انواع مختلف جهش‌ها، مواد جهش‌زا و ترمیم DNA پوشش می‌دهد.

سلول

درون هر سلول بدن، که با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده است، **سیتوپلاسم** و یک جسم تیره‌رنگ به‌نام **هسته** وجود دارد که هسته واجد ماده وراثتی به شکل **کروموزوم‌ها** می‌باشد (شکل ۱-۲). دو لایهٔ فسفولیپیدی غشای پلاسمایی، محتویات درونی سلول را حفاظت می‌کند اما همچنان دارای تراوایی انتخابی باقیمانده و پروتئین‌های یکپارچه‌ای دارد که مسئول بازشناسی و پیام‌رسانی بین سلول‌ها می‌باشند. هسته دارای ناحیهٔ رنگی تیره‌ای به‌نام **هستک** است. هسته توسط غشایی به‌نام **پوشش هسته‌ای** احاطه شده که آن را از سیتوپلاسم جدا می‌کند اما باز هم امکان ارتباط را از طریق **منافذ هسته‌ای** فراهم می‌کند.

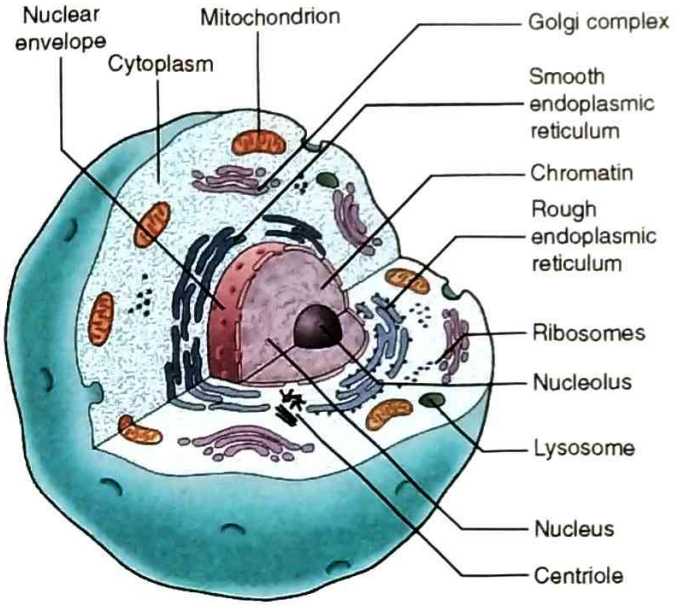
سیتوپلاسم شامل **سیتوزول** است که غلظتی نیمه مایع داشته و واجد هر دوی عناصر محلول و عناصر ساختاری سیتواسکلتی می‌باشد. به‌علاوه در سیتوپلاسم آرایش پیچیده‌ای از مجاری به‌هم مرتبط بسیار پیچ‌درپیچ و خیلی ظریف به‌نام **شبکه اندوپلاسمی** وجود دارد. شبکهٔ اندوپلاسمی با همکاری **ریبوزوم‌ها** در بیوسنتز لیپیدها و پروتئین‌ها دخیل است. همچنین درون سیتوپلاسم، اندامک‌های سلولی کوچکتری نیز وجود دارند که تنها با میکروسکوپ الکترونی قابل‌مشاهده هستند. این اندامک‌ها شامل موارد زیر است: دستگاه گلژی که مسئول ترشح فرآورده‌های سلولی است؛ **میتوکندری‌ها** که مسئول تولید انرژی از طریق مسیرهای متابولیکی فسفریلاسیون **اکسیداتیو** هستند و **پراکسی‌زوم‌ها** و **لیزوزوم‌ها** که هر دو مسئول تخریب و انهدام مواد زائد سلولی و مولکول‌های سمی می‌باشند.

DNA: ماده وراثتی

ترکیب

اسید نوکلئیک متشکل از یک پلیمر بلند از مولکول‌های منفرد به‌نام «**نوکلئوتیدها**» است. هر نوکلئوتید متشکل از یک باز ازته (نیتروژنی)، یک مولکول قند و یک مولکول فسفات است. بازهای ازته شامل دو نوع «**پورین‌ها**» و «**پیریمیدین‌ها**» می‌باشند. پورین‌ها شامل آدنین (A) و گوآنین (G) و پیریمیدین‌ها شامل سیتوزین (C)، تیمین (T) و یوراسیل (U) هستند.

دو نوع متفاوت از اسید نوکلئیک وجود دارد؛ ریبونوکلئیک اسید (RNA) که شامل قند پنج کربنهٔ ریبوز است و داکسی‌ریبونوکلئیک اسید (DNA) که در آن گروه هیدروکسیل در موقعیت '۲ قند ریبوز با یک هیدروژن جایگزین شده است (بدین معنی که یک مولکول اکسیژن از دست‌رفته و بنابراین داکسی شده است.) DNA و RNA هر دو دارای بازهای پورینی آدنین و گوآنین و پیریمیدینی سیتوزین هستند اما تیمین تنها در DNA و یوراسیل تنها در RNA یافت می‌شود.



شکل ۱-۲ نمایش شماتیک از سلول جانوری

RNA در سیتوپلاسم و به‌ویژه در غلظت‌های بالا در هستک هسته وجود دارد. از جانب دیگر DNA عمدتا در کروموزوم‌ها یافت می‌شود.

ساختار

برای آنکه ژن‌ها در ساختار DNA قرار بگیرند ضروری است که DNA ساختاری کاملاً انعطاف پذیر برای تأمین تنوع عظیم ژن‌های متفاوت داشته باشد و همچنین بتواند قادر به تکثیر خود باشد به‌نحوی باشد که در هر تقسیم سلولی کپی یکسانی را ایجاد کند. در ۱۹۵۳، واتسن و کریک برمبنای مطالعات پراش پرتو X که توسط خودشان و دیگران انجام گرفته بود، ساختاری را برای مولکول DNA پیشنهاد کردند که تمام نیازهای ضروری را محقق کرد. آنها پیشنهاد کردند که مولکول DNA متشکل از دو زنجیره از نوکلئوتیدهاست که در یک مارپیچ دوتایی آرایش یافته‌اند. محور اصلی هر زنجیره توسط پیوندهای فسفودی‌استر بین کربن‌های ۳' و ۵' قندهای مجاور شکل می‌گیرد و دو زنجیره توسط پیوندهای هیدروژنی بین بازهای نیتروژنی که در مرکز مارپیچ قراردارند، کنار یکدیگر نگه داشته می‌شوند. هر زنجیره DNA قطبیت دارد که به واسطه اسکلت قند- فسفات تعیین می‌شود. انتهای نامتقارن زنجیره DNA انتهای ۵' و ۳' خوانده می‌شود. انتهای ۵' به گروه فسفات و انتهای ۳' به عامل OH ختم می‌شود در مارپیچ دوتایی DNA، انتهای ۵' یک رشته مقابل انتهای ۳' دیگری است که یعنی آنها جهت‌گیری متضاد دارند و گفته می‌شود که **موازی ناهمسو** (Antiparallel) هستند.

آرایش بازها در مولکول DNA تصادفی نیست. یک پورین در یک زنجیره همیشه با یک پیریمیدین در زنجیره دیگر با (الگوی) جفت شدن اختصاصی بازها، جفت می‌شود: گوآنین در یک زنجیره همیشه با سیتوزین در زنجیرهٔ دیگر و آدنین همیشه با تیمین جفت می‌شود به‌طوری که این جفت شدن بازی، رشته‌های مکمل را شکل می‌دهد (شکل ۲-۲). در این رابطه واتسون و کریک به همراه موریس ویلکینز جایزهٔ نوبل پزشکی یا فیزیولوژی را در ۱۹۶۲ دریافت کردند (فصل ۱).

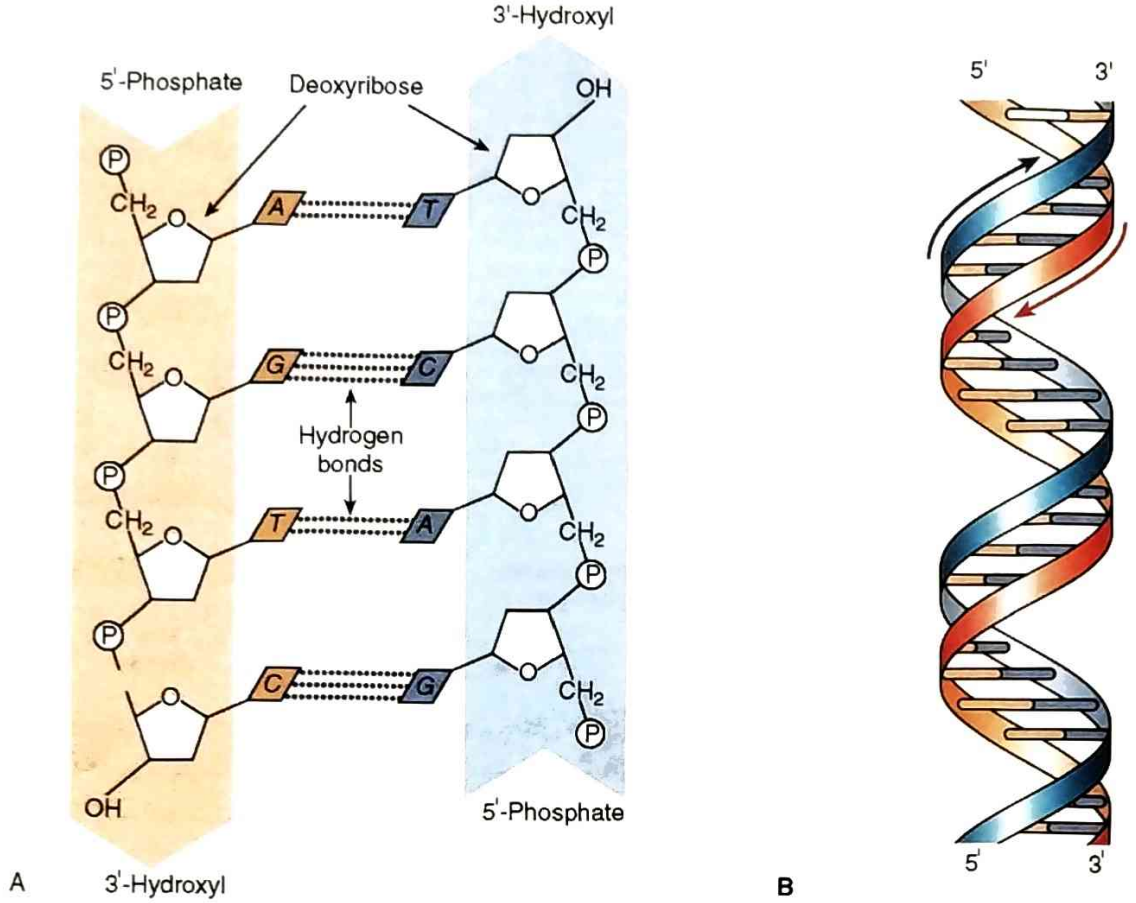
همانندسازی

فرآیند همانندسازی DNA پاسخی را برای این سؤال که چگونه اطلاعات ژنتیکی از نسلی به نسل بعد منتقل می‌شود، فراهم می‌کند. به دنبال تقسیم هسته‌ای دو رشتهٔ مارپیچ دوتایی DNA توسط عمل آنزیم DNA هلیکاز از یکدیگر جدا می‌شوند، از روی هر رشته، رشته مکمل جدیدی بر پایه رابطه مکملی جفت بازها ساخته می‌شود که منجر به ایجاد دو مارپیچ دوتایی DNA دختری می‌شود که با مولکول والد اولیه مشابه هستند. در این شیوه وقتی سلول‌ها تقسیم می‌شوند اطلاعات ژنتیکی حفظ شده و بدون تغییر به هر سلول دختری منتقل می‌شوند. فرآیند همانندسازی DNA، **نیمه حفاظتی**[1] خوانده می‌شود زیرا تنها یک رشته دختری از DNA دو رشته ایی جدید سنتز شده است.

همانندسازی DNA به واسطه عمل آنزیم DNA پلیمراز و در چندین نقطه به‌نام **مبداءهای همانندسازی**[2] رخ می‌دهد که همراه با شکل‌گیری ساختارهای Y شکل دوشاخه‌ای به‌نام **چنگال‌های همانندسازی**[3] است. سنتز هر دو رشته DNA مکمل موازی ناهمسو، در جهت ۵' به ۳' رخ می‌دهد. یک رشته، به‌عنوان رشتهٔ «پیشرو»[4] به‌صورت یک فرآیند پیوسته سنتز می‌شود. رشتهٔ دیگر به‌عنوان رشتهٔ «پیرو»[5] در قطعاتی به‌نام قطعات اکازاکی سنتز می‌شود که سپس توسط آنزیم DNA لیگاز به‌صورت یک رشتهٔ پیوسته به یکدیگر متصل می‌شوند (شکل ۳-۲ الف).

همانندسازی DNA از مبدأ همانند سازی در دو جهت پیشرفت کرده و ساختارهای حبابی شکل یا **حباب‌های همانندسازی**[6] را شکل می‌دهد (شکل ۳-۲ ب). مبدأهای همانندسازی مجاور تقریباً ۳۰۰-۵۰ کیلو باز (Kb) از هم فاصله دارند و ۸۰-۲۰

1. semi conservative
2. origins of replication
3. replication forks
4. leading strand
5. lagging strand
6. Replication bubbles



شکل ۲-۲ مارپیچ دوتایی DNA محور اصلی قند فسفات و جفت شدن نوکلئوتیدها در مارپیچ دوتایی. ((A) آدنین و (G) گوآنین و (C) سیتوزین، (T) تیمین و (P) فسفات. B نمایش مارپیچ دو رشته ایی DNA

مبدأ همانندسازی، خوشه‌ها یا واحدهای همانندسازی را شکل می‌دهند. همانندسازی DNA در **واحدهای همانندسازی** جداگانه در زمان‌های متفاوت در مرحلهٔ S چرخهٔ سلولی صورت می‌گیرد (فصل ۳) پس از اینکه تمام DNA همانندسازی کند واحدهای همانند سازی مجاور بهم می‌پیوندند و دو مولکول دختری یکسان کامل، شکل می‌گیرد.

ساختار کروموزوم

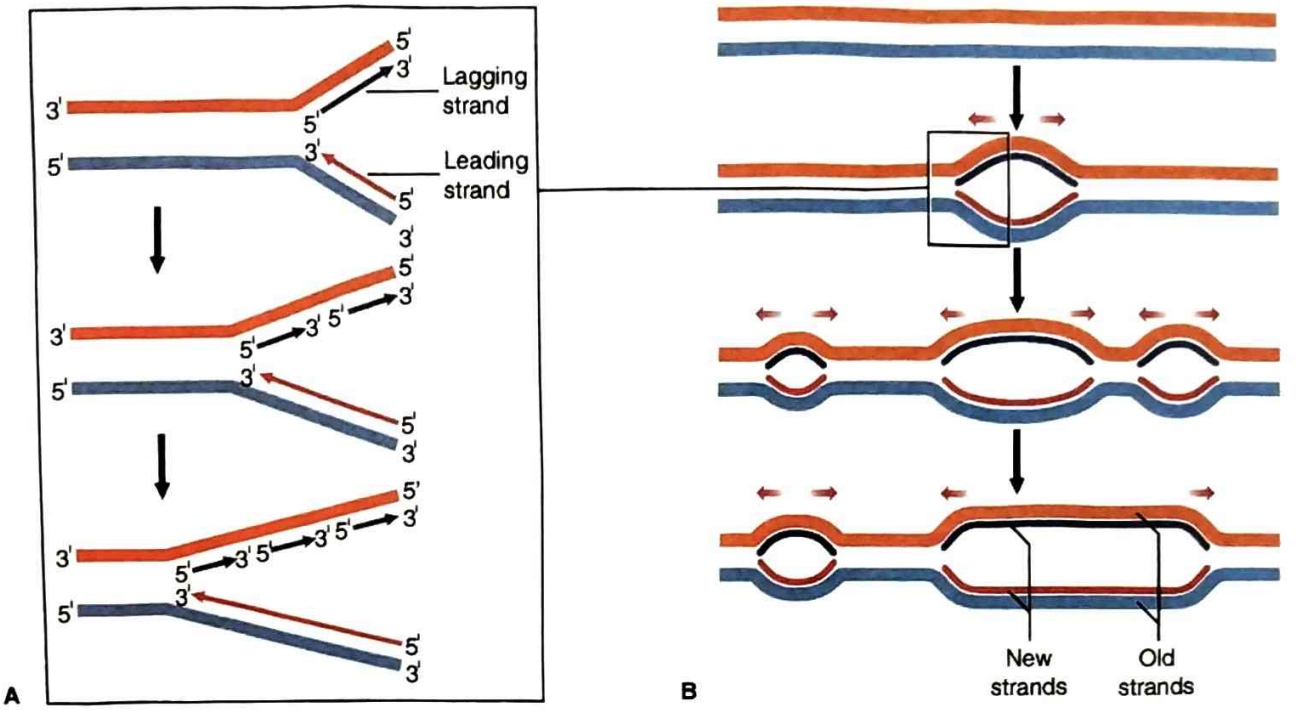
این ایده که هر کروموزوم متشکل از یک مارپیچ دوتایی DNA منفرد می‌باشد، ساده سازی بیش از حد است. یک کروموزوم بسیار قطورتر از قطر یک مارپیچ دوتایی DNA است. به‌علاوه، میزان DNA در هستهٔ هر سلول در انسان‌ها بدین معنی است که طول کل DNA موجود در کروموزوم‌ها، درصورتیکه کاملاً باز شود، چندین متر درازا خواهد داشت. در حقیقت، طول کل کروموزومی انسان کمتر از ۰/۵ mm است.

بسته‌بندی DNA به‌صورت کروموزوم‌ها شامل چندمرتبه از پیچ خوردن و تا خوردن DNA می‌شود. علاوه‌بر پیچ خوردن اولیه مارپیچ دوتایی DNA، پیچ‌خوردگی ثانویه‌ای پیرامون دانه‌های هیستون کروی وجود دارد که **نوکلئوزوم‌ها** را شکل می‌دهد. پیچ‌خوردگی سومی هم روی نوکلئوزوم‌ها برای شکل‌گیری **رشته‌های کروماتین** وجود دارد که این رشته‌ها نیز حلقه‌های بلندی را روی یک داربست از پروتئین‌های اسیدی غیرهیستونی شکل می‌دهند که این حلقه‌ها نیز، بیشتر به‌هم پیچیده شده تا کروموزوم را به‌صورتی که زیر میکروسکوپ نوری قابل رؤیت است تشکیل دهند (شکل ۴-۲). ساختار کاملی که به این ترتیب شکل می‌گیرد، اصطلاحاً الگوی **سولنوئید**[1] ساختار کروموزوم نامیده می‌شود.

انواع توالی DNA

چنانچه DNA دناتوره (واسرشت) شود، با سرعتی که به نسبت توالی‌های تکراری و منحصربه‌فرد موجود در آن بستگی دارد، دوباره به‌صورت یک مارپیچ دوتایی شکل خواهد گرفت که در صورت تکراری بودن توالی‌ها پدیده اتصال مجدد دو رشته با سرعت

1. Solenoid



شکل ۳-۲ همانند سازی DNA. در جایگاه شروع همانند سازی، چنگال همانند سازی نشان داده شده است که رشته‌ها به صورت نامتقارن سنتز می‌شوند، رشته پیشرو به صورت پیوسته و رشته پیرو ناپیوسته به واسطه اتصال قطعات اوکازاکی سنتز می‌شود. B) چندین نقطه برای مبدا همانندسازی و همانند سازی DNA که به صورت نیمه حفاظت شده می‌باشد.

بیشتری به‌وقوع می‌پیوندد. آنالیز نتایج کینتیک اتصال مجدد[1] DNA انسان، نشان داده که تقریباً ۷۰-۶۰% ژنوم انسان دارای توالی‌های DNA منفرد یا توالی‌هایی با تعداد نسخهٔ تکراری کم می‌باشد. باقیماندهٔ ژنوم، یعنی تقریباً ۴۰-۳۰% آن واجد توالی‌های DNA **تکراری**[2] متوسط یا شدید است که رونویسی نمی‌شوند. این بخشِ توالی‌های شدیداً تکراری به‌طور عمده دارای DNA ماهواره‌ای و توالی‌های DNA پراکنده می‌باشد (کادر ۲-۱).

ژن‌های هسته‌ای

تخمین زده می‌شود که بین ۲۱۰۰۰ ژن سازنده پروتئین در ژنوم هسته‌ای وجود دارد. توزیع این ژن‌ها بین نواحی کروموزومی بسیار متفاوت است. برای مثال نواحی هتروکروماتینی و سانترومری (فصل ۳) اکثراً غیررمزگذار بوده و این‌که بیشترین چگالی ژنی در نواحی تحت تلومری مشاهده شدند. کروموزوم‌های ۱۹ و ۲۲ غنی از ژن بوده در حالی که کروموزوم‌های ۴ و ۱۸ نسبتاً فقیر از ژن هستند. همین‌طور اندازه ژن‌ها تنوع فاحشی را نشان می‌دهد؛ از ژن‌های کوچک با یک اگزون منفرد تا ژن TTN که بزرگترین پروتئین شناخته شده را در بدن انسان کد می‌کند و نه فقط بیشترین تعداد اگزون را (۳۶۳) در بیان هر ژن شناخته شده دارد بلکه بزرگترین اگزون منفرد را نیز دارد (با طول ۱۷۱۰۶ جفت باز).

1. Reassociation
2. repetitive

ژن‌های تک‌نسخه‌ای منحصربه‌فرد

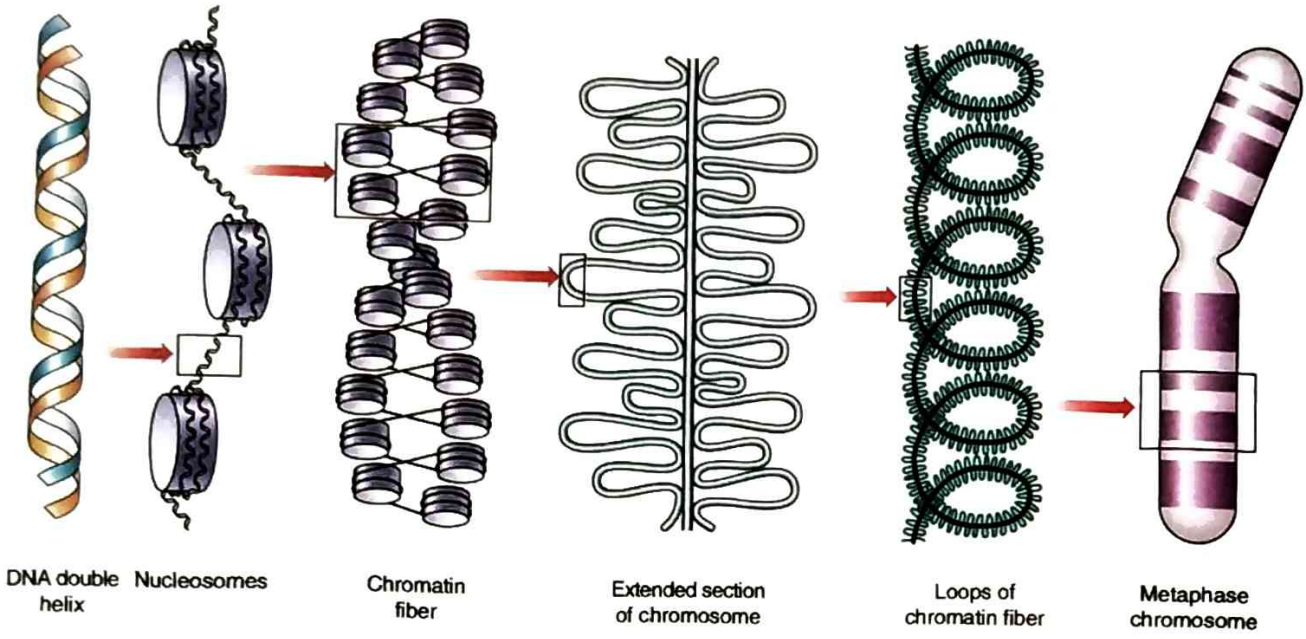
اکثر ژن‌های انسان، ژن‌های تک‌نسخه‌ای منحصربه‌فرد[3] هستند که پلی‌پپتیدهایی را کد می‌کنند که یا در تنوعی از عملکردهای سلولی دخیل بوده یا انجام آن را به‌عهده دارند. این پلی‌پپتیدها شامل آنزیم‌ها، هورمون‌ها، گیرنده‌ها و پروتئین‌های ساختاری و تنظیمی می‌باشند.

خانواده‌های چندژنی

بسیاری از ژن‌ها اعمال مشابهی دارند که از وقایع مضاعف‌شدگی ژن همراه با واگرایی تکاملی متعاقب آن ناشی شده و ساختاری را شکل می‌دهد که به‌عنوان **خانواده‌های چندژنی**[4] شناخته می‌شود. بعضی از ژن‌ها از نظر فیزیکی نزدیک به یکدیگر و در خوشه‌هایی یافت می‌شوند. برای مثال خوشه‌های ژن‌های α- و β-گلوبین روی کروموزوم‌های ۱۶ و ۱۱ (شکل ۵-۲)، در حالی‌که بقیه ژن‌ها مثل خانواده ژنی هومئوباکس HOX (فصل ۹)، به‌طور وسیعی در سراسر ژنوم با قرارگیری روی کروموزوم‌های متفاوت پراکنده شده‌اند.

خانواده‌های چندژنی می‌توانند به دو نوع تقسیم شوند: **خانواده‌های ژنی کلاسیک** که درجهٔ بالایی از تشابه توالی را نشان می‌دهند و **ابرخانواده‌های ژنی** که تشابه توالی کمی دارند اما

3. Unique Single-copy genes
4. Multigene families



شکل ۴-۲ نمودار ساده شده مدل سلنوئیدی از پیچش DNA که سبب ایجاد ساختار قابل مشاهده کروموزوم می‌شود.

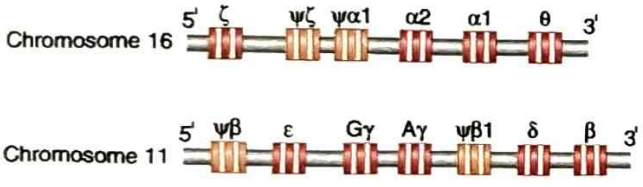
کادر ۱-۲ انواع توالی‌های DNA

هسته‌ای (bp ۱۰^۹ × ۳≈)
ژن‌ها (۲۰۰۰۰≈)
توالی‌های منحصربفرد تک کپی
خانواده‌های چندژنی
خانواده‌های ژنی کلاسیک
ابر خانواده‌های ژنی

DNA خارج ژنی (توالی‌هایی با تعداد کپی کم یا منحصربفرد و یا توالی‌های بسیار تکراری یا با تکرار متوسط)
تکرارهای پشت سر هم
ماهواره‌ها (ساتلیت‌ها)
مینی ساتلیت‌ها
تلومری
بسیار متغیر
میکروساتلیت‌ها
پراکنده
توالی‌های هسته‌ای پراکنده کوتاه
توالی‌های هسته‌ای پراکنده بلند

میتوکندریایی (kb ۱۶/۶، ۳۷ ژن)
دو ژن rRNA
۲۲ ژن tRNA

از نظر کارکردی باهم ارتباط داشته و دمین‌های ساختاری مشابهی دارند.



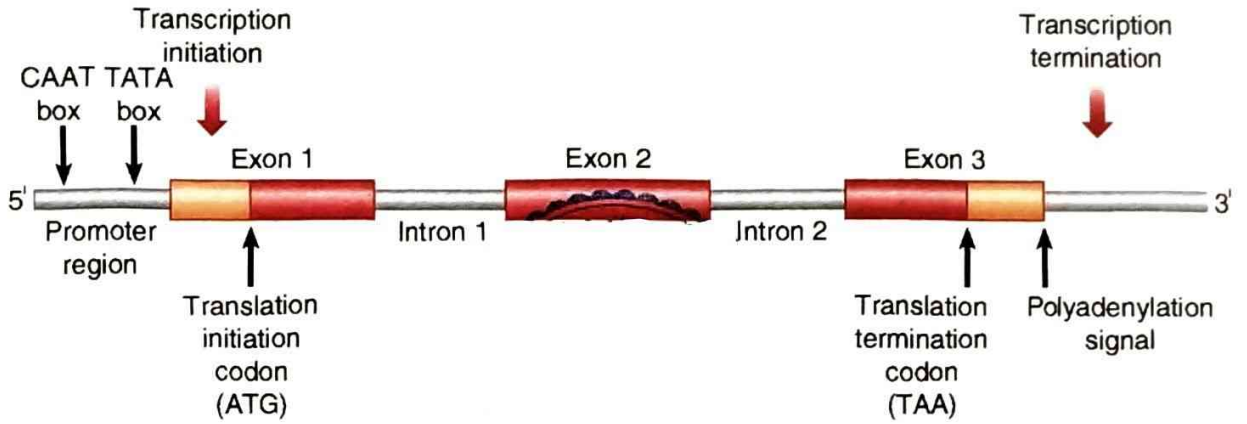
شکل ۵-۲: تصویری از نواحی α و β گلوبین بر روی کرموزوم ۱۶ و ۱۱

خانواده‌های ژنی کلاسیک

نسخه‌های بسیار زیاد ژن‌های رمزگذار برای RNAهای ریبوزومی مختلف که به‌صورت ردیف‌های پشت‌سرهم در نواحی سازمان‌دهی هستکی روی بازوهای کوتاه پنج کروموزوم آکروسانتریک (فصل ۳) خوشه‌بندی شده‌اند و خانواده‌های ژنی انواع متفاوت (tRNA ناقل RNA) (فصل ۳) که در خوشه‌های متعدد در سراسر ژنوم انسان پراکنده شده‌اند، مثال‌هایی از خانواده‌های ژنی کلاسیک می‌باشند.

ابرخانواده‌های ژنی

ژن‌های HLA (آنتی‌ژن لوکوسیت انسانی) روی کروموزوم ۶ (فصل ۱۳) و ژن‌های گیرندهٔ سلول T که تشابه ساختاری با ژن‌های ایمونوگلوبولین (Ig) دارند (فصل ۱۳) مثال‌هایی از ابرخانواده‌های ژنی می‌باشند. عقیده بر این است که این ژن‌ها تقریباً به‌طور یقین از تکثیر یک ژن پیش‌ساز همراه با واگرایی تکاملی بعدی آن که باعث شکل‌گیری ابرخانواده شده، مشتق شده‌اند.



شکل ۶-۲، تصویری از ساختار معمول ژن انسانی

ساختار ژن

سرآغاز مفهوم اصلی یک ژن به‌عنوان یک توالی پیوسته از DNA رمزگذار برای یک پروتئین، در اوایل دهۀ ۱۹۸۰ توسط آنالیز جزئیات ساختار ژن β-گلوبین انسان، به جریان افتاد. طی این بررسی آشکار شد که ژن مربوط بسیار بلندتر از حد نیاز برای رمزگذاری پروتئین β-گلوبین می‌باشد و واجد توالی‌های میانی غیررمزگذار یا اینترون‌هاست که توالی‌های رمزگذار یا اگزون‌ها را از هم جدا می‌کند (شکل ۶-۲). بیشتر ژنهای انسانی محتوی اینترون هستند. تعداد و اندازۀ اینترون‌ها در ژن‌های مختلف در انسان‌ها بی‌نهایت متغیر است. اگرچه گرایشی عمومی بر این وجود دارد که هرچه ژن بزرگتر باشد، تعداد و اندازه اگزون‌ها بیشتر است. اینترون‌های انفرادی می‌توانند بسیار بزرگتر از توالی‌های رمزگذار باشند و بعضی اینترون‌ها یافت شده‌اند که دارای توالی‌های رمزگذار برای سایر ژن‌ها می‌باشند (یعنی ژن‌ها درون ژن‌ها قرار دارند). در انسان‌ها ژن‌ها معمولاً هم‌پوشانی ندارند و از یکدیگر با میانگین ۳۰ kb جدا می‌شوند، اگرچه نشان داده شده که بعضی از ژن‌ها در مجموعۀ HLA (فصل ۱۳) باهم هم‌پوشانی دارند.

ژن‌های کاذب

کشف ژن‌هایی که بسیار شبیه ژن‌های ساختاری شناخته شده هستند اما در کل از نظر کارکردی بیان نمی‌شوند و اصطلاحاً ژن‌های کاذب[1] خوانده می‌شوند (فصل ۱۰)، از جذابیت ویژه‌ای برخوردار است. تصور می‌شود که این ژن‌ها از دو مسیر عمده منشاء گرفته‌اند، یا توسط ژن‌هایی که تحت تأثیر وقایع تکثیر به‌علت کسب جهش‌هایی در عناصر رمزگذار و تنظیمی خاموش شده‌اند و یا در نتیجۀ ورود توالی‌های DNA مکمل (cDNA)، که توسط عمل آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس از روی رونوشت RNA پیامبر (mRNA) بوجود آمده اند و فاقد توالی‌های پروموتر مورد نیاز برای بیان می‌باشند.

1. Pseudogenes

DNA برون‌ژنی

۲ هزار ژن تک‌نسخه‌ای منحصربه‌فردِ تخمین زده شده در انسان‌ها، کمتر از ۲% ژنوم کدکنندۀ پروتئین‌ها را تشکیل می‌دهند. باقیماندۀ ژنوم انسان متشکل از توالی‌های تکراری DNA است که عمدتاً از نظر رونویسی غیرفعال‌اند. اینها به‌عنوان DNA بی‌فایده (**زباله**)[2] توصیف شده است، اما برخی از این نواحی از نظر تکاملی حفاظت شده و ممکن است نقشی در تنظیم بیان ژن داشته باشند.

توالی‌های DNA تکراری پیاپی

توالی‌های DNA **تکراری پیاپی**[3] شامل قطعاتی از تکرارهای پیاپی DNA غیررمزگذار است که می‌توانند بسیار پراکنده یا محدود به مکان خود در ژنوم باشند. توالی‌های DNA تکراری پیاپی می‌توانند به سه زیر گروه DNA ماهواره‌ای، مینی‌ماهواره‌ای و ریزماهواره‌ای تقسیم‌بندی شوند.

DNA ماهواره‌ای

تقریباً ۱۵-۱۰% توالی‌های DNA تکراری ژنوم انسان **DNA ماهواره‌ای**[4] محسوب می‌شود و شامل مجموعۀ بسیار بزرگی از توالی‌های DNA تکراری پیاپی کوتاه ساده یا نسبتاً پیچیده است که از نظر رونویسی غیرفعال بوده و پیرامون سانترومرهای کروموزوم‌های معینی خوشه‌بندی می‌شوند. این رده از توالی‌های DNA را می‌توان توسط سانتریفیوژ در شیب چگالی نسبت به **لبۀ اصلی** DNA ژنومی جدا کرد و از این رو DNA ماهواره‌ای نامیده شده است.

2. junk DNA
3. Tandemly repeated DNA sequences
4. Satellite DNA

DNA مینی‌ماهواره‌ای

DNA مینی‌ماهواره‌ای[1] متشکل از دو خانواده توالی‌های DNA کوتاه تکراری پیاپی می‌باشد: توالی‌های DNA مینی‌ماهواره‌ای تلومری و بسیار متغیر که از نظر رونویسی غیرفعال هستند.

DNA تلومری

بخش انتهایی تلومرهای کروموزوم‌ها (فصل ۳)، دارای ۱۰–۱۵ kb تکرارهای پیاپی از یک توالی DNA شش جفت بازی به‌نام **DNA تلومری** است. توالی‌های تکراری تلومری برای یکپارچگی کروموزومی در همانندسازی ضروری است و این توالی‌ها توسط یک آنزیم به‌خصوص به‌نام تلومراز (صفحه ۲۵) به کروموزوم اضافه می‌شوند.

DNA مینی‌ماهواره‌ایی بسیار متغیر

DNA مینی‌ماهواره‌ایی بسیار متغیر[2] متشکل از توالی‌های DNA بسیار چندشکل است که واجد تکرارهای پیاپی کوتاه از یک توالی اصلی (Core) مشترک می‌باشد و تعداد به‌شدت متغیر از واحدهای تکراری در مینی‌ماهواره‌های بسیار متغیر، اساس انگشت‌نگاری DNA مورد استفاده می‌باشند و این تکنیک توسط Sir Alec Jeffreys در سال ۱۹۸۴ توسعه یافت (فصل ۵).

DNA ریزماهواره‌ای

DNA ریزماهواره‌ای متشکل از توالی‌های جفت بازی تکراری پیاپی یک، دو، سه و چهار نوکلئوتیدی واقع در سراسر ژنوم می‌باشد. تکرارهای ریزماهواره‌ای ندرتا درون توالی‌های رمزگذار یافت می‌شوند اما تکرارهای سه نوکلئوتیدی داخل یا نزدیک ژن‌ها با بیماری‌های وراثتی معینی ارتباط ندارند (جدول ۲–۵). از نظر تاریخی، DNA ریزماهواره برای کشف ژن بیماری یا ردیابی ژن در خانواده‌هایی که دارای اختلال ژنتیکی هستند اما جهش مشخصی نشده استفاده می‌شد

تفاوت در تعداد تکرار از جفت شدن نادرست تکرارهای پیاپی دو رشتهٔ DNA مکمل در طی همانندسازی DNA ناشی شده باشد یا آنچه که به‌عنوان «**اشتباه جفت شدن رشتهٔ لغزنده**[3]» خوانده می‌شود. تصور می‌گردد که مضاعف‌شدگی‌ها یا حذف‌های توالی‌های بلندتر DNA تکراری پیاپی به‌علت کراسینگ اور نابرابر توالی‌های DNA غیراللی روی کروماتیدهای کروموزوم‌های همولوگ یا کروماتیدهای خواهری ایجاد شده است (فصل ۳).

امروزه از ریزماهواره‌ها جهت مسائل حقوقی و تعیین ابوت استفاده می‌شود (فصل ۵). همچنین آنها می‌توانند برای اثر ژنها در خانواده‌هایی که اختلالات ژنتیکی دارند اما جهش مشخص گزارش نشده است، موثر باشند (فصل ۵).

توالی‌های DNA تکراری پراکنده بسیار تکرارشونده

تقریباً یک‌سوم ژنوم انسان متشکل از دو رده اصلی توالی‌های DNA تکرارشونده »کوتاه« و »بلند« است که در سراسر ژنوم پراکنده شده‌اند.

عناصر هسته‌ای پراکندهٔ کوتاه

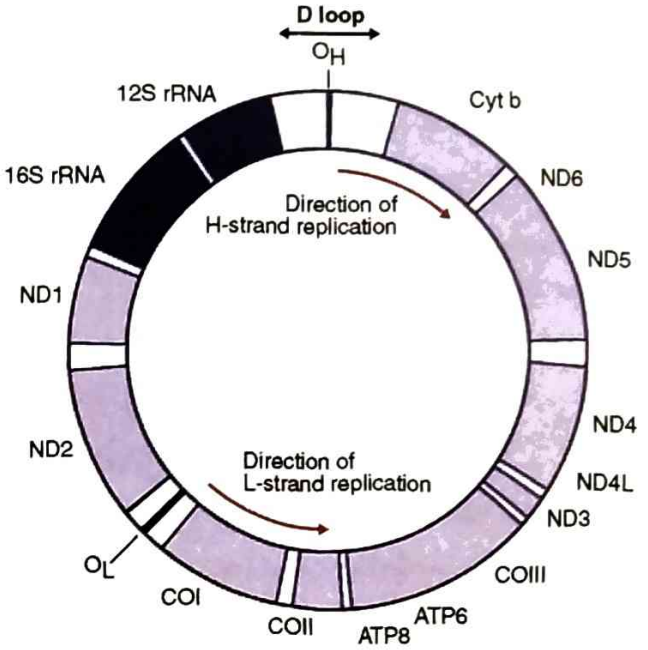
حدود ۵% ژنوم انسان شامل تقریباً ۷۵۰ هزار نسخه از **عناصر هسته‌ای پراکندهٔ کوتاه**[4] یا **SINEs** است. شایع‌ترین آنها توالی‌های DNA تقریباً ۳۰۰ جفت بازی است که تشابه سکانسی با یک ذره بازشناسی پیام (SRP) در سنتز پروتئین دارند. به آنها تکرارهای **Alu** گفته می‌شود زیرا دارای یک جایگاه شناسایی آنزیم محدودکنندهٔ **AluI** هستند.

عناصر هسته‌ای پراکندهٔ بلند

حدود ۵ % DNA ژنوم انسان شامل **عناصر هسته‌ای پراکندهٔ بلند**[5] یا **LINE** است. شایع‌ترین LINE موجود به‌نام LINE-1 یا یک عنصر L1، دارای بیش از ۱۰۰ هزار نسخه از یک توالی DNA تا اندازهٔ ۶۰۰۰ جفت بازی است که یک ترانس‌کریپتاز معکوس را رمزدهی می‌کند.

عملکرد این توالی‌های تکراری پراکنده، در حال حاضر روشن نیست. اعضای خانواده تکرار **Alu** کنار توالی‌های تکراری مستقیم کوتاه واقع شده و بنابراین به توالی‌های DNA ناپایداری به‌نام «عناصر قابل جابه‌جایی» یا **ترانسپوزون‌ها** شباهت دارند. ترانسپوزون‌ها در ابتدا توسط باربارا مک‌کلینتوک (فصل ۱) در ذرت شناسایی شدند که به‌طور خودبه‌خودی از یک مکان کروموزومی به مکان دیگر در سراسر ژنوم جابه‌جا می‌شوند و به‌نظر می‌رسد که در سلسله‌های گیاهی و جانوری متداول باشند. فرض بر این است که تکرارهای **Alu** می‌توانند نوترکیبی نابرابر را افزایش دهند که می‌تواند منجر به جهش‌های بیماری‌زا شده (فصل ۲) یا از راه مضاعف‌شدگی ژن باعث مزیت انتخابی در تکامل شود. هر دو عناصر تکراری **Alu** و LINE-1 به‌عنوان دلیل جهش در بیماری وراثتی انسان شناسایی شده‌اند.

1. Minisatellite DNA
2. Hypervariable minisatellite DNA
3. Slipped strand mispairing
4. short interspersed nuclear elements
5. long interspersed nuclear elements



شکل ۷-۲ ژنوم میتوکندری انسانی. H رشته سنگین L رشته سبک می‌باشد

DNA میتوکندریایی

علاوه‌بر DNA هسته‌ای، چندهزار میتوکندری در هر سلول، صاحب ۱۶/۶ کیلوباز DNA دورشته‌ای حلقوی خود یعنی **DNA** میتوکندریایی یا mtDNA هستند (شکل ۷-۲). ژنوم DNA میتوکندریایی بسیار فشرده و واجد مقدار کمی DNA تکراری است و ۳۷ ژن را رمز می‌کند که شامل دو نوع از RNA ریبوزومی، ۲۲ RNA ناقل (فصل ۲) و ۱۳ زیرواحد پروتئینی برای آنزیم‌هایی نظیر سیتوکروم b و سیتوکروم اکسیداز می‌باشد که در مسیرهای فسفریلاسیون اکسیداتیو تولیدکننده انرژی درگیر هستند. کد ژنتیکی mtDNA مختصری با کد ژنتیکی DNA هسته‌ای متفاوت است.

میتوکندری‌های تخم لقاح‌یافته تقریباً منحصراً از اووسیت به ارث می‌رسند که به الگوی وراثت مادری منجر شده که مشخصه بسیاری از بیماری‌های میتوکندریایی است (فصل ۶).

رونویسی

فرآیندی که در آن اطلاعات ژنتیکی از DNA به RNA منتقل می‌شود، **رونویسی** نام دارد. اطلاعات ذخیره شده در کد ژنتیکی از DNA یک ژن به **RNA** پیامبر یا mRNA منتقل می‌شود. هر باز در مولکول mRNA مکمل یک باز معادل در DNA ژن مربوطه است اما در mRNA یوراسیل به‌جای تیمین جایگزین شده است. mRNA تک‌رشته‌ای است و توسط آنزیم RNA پلیمراز سنتز می‌شود که ریبونوکلئوتید مکمل مناسب را به انتهای '۳ زنجیر RNA اضافه می‌کند.

در هر ژن خاص، تنها یک رشتهٔ DNA از مارپیچ دوتایی اصطلاحاً به‌عنوان رشتهٔ الگو عمل می‌کند. مولکول mRNA رونویسی شده، یک کپی از رشتهٔ مکمل یا آنچه که «رشته سنس[1]» مارپیچ دوتایی DNA خوانده می‌شود، می‌باشد. رشته الگو نیز گاهی اوقات «**رشته آنتی‌سنس**[2]» گفته می‌شود. به‌نظر می‌رسد رشتهٔ ویژه‌ای از مارپیچ دوتایی DNA که برای سنتز RNA استفاده می‌شود، در نواحی متفاوت ژنوم، تفاوت دارد.

پردازش RNA

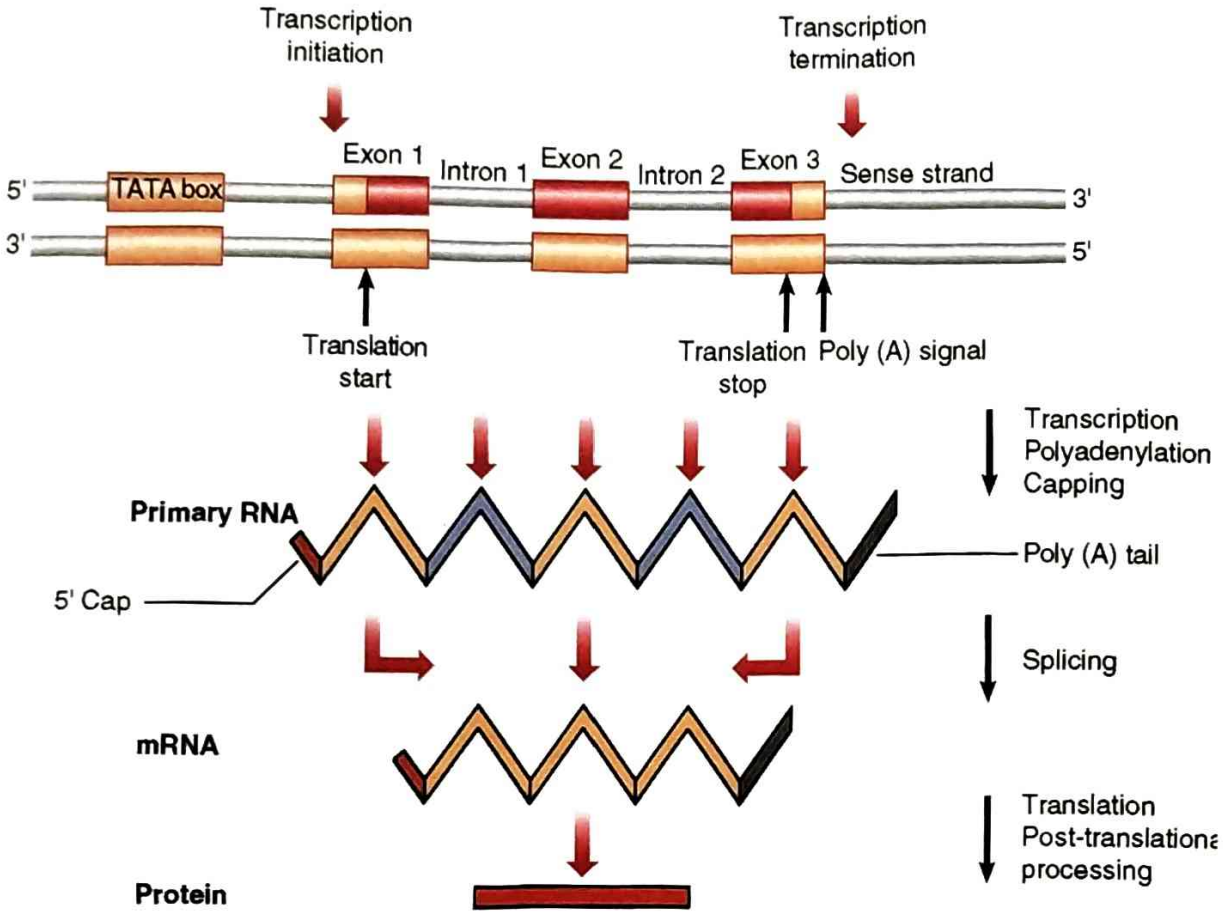
پیش از آنکه مولکول mRNA اولیه هسته را ترک کند، تحت تأثیر تعدادی از اصلاحات قرار می‌گیرد که پردازش RNA نامیده می‌شود. این فرآیندها شامل پیرایش، کلاهک‌گذاری و پلی‌آدنیلاسیون می‌باشد.

پیرایش *mRNA*

بعد از رونویسی یا در حین آن اینترون‌های غیررمزگذار در mRNA اولیه حذف می‌شوند و اگزون‌های رمزگذار غیرهم‌جوار برای تشکیل یک mRNA بالغ کوتاه‌تر به یکدیگر متصل می‌شوند که قبل از انتقال آن به ریبوزوم‌ها در سیتوپلاسم برای ترجمه است. این روند «**پیرایش mRNA**» نامیده می‌شود (شکل ۸-۲). مرز بین اینترون‌ها و اگزون‌ها شامل یک دهندهٔ دو نوکلئوتیدی GT در '۵ و یک گیرندهٔ دو نوکلئوتیدی AG در '۳ است. این موارد همراه با توالی‌های پیرامونی کوتاه مورد توافق پیرایش، توالی اینترونی دیگری به‌نام جایگاه فرعی پیرایش، مولکول‌های RNA هسته‌ای کوچک SnRNA و پروتئین‌های وابسته به آن برای فرآیند پیرایش ضروری می‌باشند.

کلاهک‌گذاری انتهای '۵ کلاهک[3] '۵، انتقال mRNA به سیتوپلاسم و اتصال آن به ریبوزوم‌ها را تسهیل کرده و به‌علاوه رونوشت RNA را از تخریب توسط اگزونوکلئازهای سلولی درون‌زاد (اندوژن) محافظت می‌کند. پس از رونویسی ۲۰ الی ۳۰ نوکلئوتید، یک نوکلئوتید گوانین به انتهای '۵ مولکول mRNA نوظهور با اتصال غیرعادی '۵-'۵ تری‌فسفات افزوده می‌شود. یک متیل ترانسفراز، نیتروژن شماره ۷ گوانین را متیله می‌کند.و نهایتا کلاهک انتهای ۵ ایجاد می‌شود.

1. sense strand
2. antisense strand
3. Cap



شکل ۸-۲ رونویسی، مراحل پس از رونویسی، ترجمه و مراحل پس از ترجمه

پلی‌آدنیلاسیون

در حین رونویسی هنگامی که توالی‌های خاصی رونویسی شود منجر شده mRNA بریده شود و DNA را RNApolII جدا شود. تقریباً ۲۰۰ آدنین که **دم‌پلی A**[1] نام دارد به mRNA اضافه می‌شود که خروج mRNA از هسته و ترجمه آن را تسهیل می‌کند.

ترجمه

ترجمه انتقال اطلاعات ژنتیکی از mRNA به پروتئین است. mRNA تازه پردازش شده از هسته به سیتوپلاسم منتقل می‌شود یعنی جایی که به ریبوزوم‌ها که جایگاه سنتز پروتئین هستند، می‌پیوندد. ریبوزوم‌ها متشکل از دو زیرواحد با اندازه‌های متفاوت بوده که دارای ۴ نوع مختلف از مولکول‌های **RNA ریبوزومی** (rRNA) و تعداد زیادی از پروتئین‌های ریبوزومی ویژه می‌باشند. گروه‌هایی از ریبوزوم‌های مجتمع به یک مولکول mRNA را به‌عنوان **پلی‌ریبوزوم‌ها** یا **پلی‌زوم‌ها** می‌نامند. mRNA برای تولید توالی ویژه آمینواسیدهای یک **پلی‌پپتید** ویژه، در ریبوزوم‌ها الگو می‌شود.

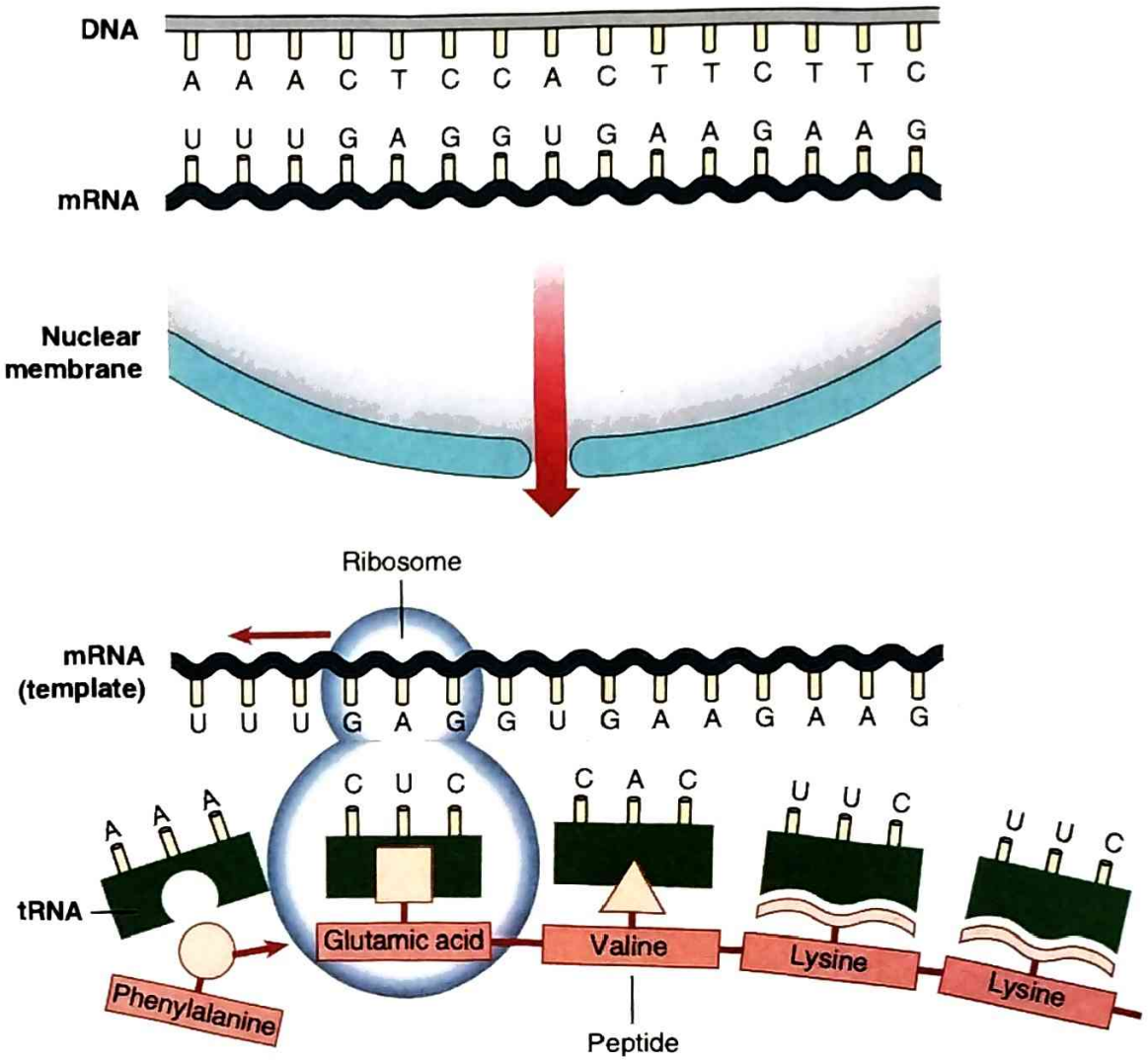
RNA ناقل

در سیتوپلاسم فرم دیگری از RNA به‌نام **RNA** ناقل یا tRNA وجود دارد. الحاق اسیدهای آمینه به‌صورت یک زنجیرهٔ **پلی‌پپتید** نیازمند آن است که اسیدهای آمینه در واکنش با ATP، به‌صورت کووالانسی به مولکول tRNA اختصاصی توسط عمل آنزیم آمینوآسیل tRNA سنتتاز متصل شوند. ریبوزوم با rRNAهای مربوط به خود در طول mRNA حرکت کرده و اسیدهای آمینه توسط عمل آنزیم پپتیدیل ترانسفراز در شکل‌گیری زنجیرهٔ پلی‌پپتید، با ایجاد باندهای پپتیدی به یکدیگر ملحق می‌شوند (شکل ۹-۲).

تغییرات پس از ترجمه

بسیاری از پروتئین‌ها پیش از آن که ساختار یا فعالیت کارکردی طبیعی‌شان را به‌دست آورند، تحت تأثیر **تغییرات پس از ترجمه** قرار می‌گیرند که می‌تواند شامل این موارد

1. poly (A) tail



شکل ۹-۲ تصویری از مراحل ترجمه اطلاعات ژنتیکی به پروتئین

باشد: تغییر شیمیایی زنجیره‌های جانبی اسید آمینه (برای مثال هیدروکسیلاسیون و متیلاسیون)، اضافه کردن بخش‌های کربوهیدراتی یا لیپیدی (برای مثال گلیکوزیلاسیون) و شکافتگی پروتئولیتیکی پلی‌پپتیدها (برای مثال تبدیل پروانسولین به انسولین).

تغییرات پس از ترجمه همراه با توالی‌های آمینواسیدی کوتاه معینی به‌نام «**توالی‌های جای‌گیری**»[1] در پروتئین‌های تازه سنتز شده، منجر به انتقال آنها به مکان‌های به‌خصوص سلولی (مثل هسته) و یا ترشح از سلول می‌شود.

کد ژنتیکی

۲۰ اسید آمینه مختلف در پروتئین‌ها یافت می‌شود؛ از آنجا که DNA از ۴ باز ازته متفاوت ساخته شده است، بدیهی است که یک باز منفرد نمی‌تواند معرف یک اسید آمینه باشد. اگر دو باز معرف یک اسید آمینه بودند، تنها (۴۲) یا ۱۶ ترکیب احتمالی وجود داشت. با این همه، اگر سه باز معرف یک اسید آمینه باشند بنابراین تعداد ترکیبات احتمالی از ۴ باز، (۴۳) یا ۶۴ عدد خواهد بود. این مقدار بیش از میزان کافی برای همه ۲۰ اسید آمینه شناخته شده بوده و به‌عنوان کد ژنتیکی شناخته می‌شود.

کدون‌های سه‌تایی

بازهای نوکلئوتیدی سه تایی در mRNA که برای یک اسید آمینه ویژه رمزگذاری می‌کند، یک «**کدون**» خوانده می‌شود. هر کدون سه‌تایی، برای یک اسید آمینهٔ به‌خصوص می‌باشد و بنابراین کد ژنتیکی غیرهم‌پوشان است. ترتیب کدون‌های سه‌تایی در یک ژن به‌عنوان **قالب خواندن**[2] ترجمه‌ای شناخته می‌شود. با این وجود بعضی از اسیدهای آمینه توسط بیش از یک کدون سه‌تایی رمز می‌شوند، بنابراین گفته می‌شود که کد مربوطه **دژنره**

1. localization sequences

2. reading frame

جدول ۱-۲ کدهای ژنتیکی در هسته و ژنوم میتوکندری. تفاوت در کدهای ژنتیکی میتوکندری با ایتالیک مشخص شده است.

	SECOND BASE				
First Base	U	C	A	G	Third Base
U	Phenylalanine	Serine	Tyrosine	Cysteine	U
	Phenylalanine	Serine	Tyrosine	Cysteine	C
	Leucine	Serine	Stop	Stop (*Tryptophan*)	A
	Leucine	Serine	Stop	Tryptophan	G
C	Leucine	Proline	Histidine	Arginine	U
	Leucine	Proline	Histidine	Arginine	C
	Leucine	Proline	Glutamine	Arginine	A
	Leucine	Proline	Glutamine	Arginine	G
A	Isoleucine	Threonine	Asparagine	Serine	U
	Isoleucine	Threonine	Asparagine	Serine	C
	Isoleucine (*Methionine*)	Threonine	Lysine	Arginine	A
	Methionine	Threonine	Lysine	Arginine (*Stop*)	G
G	Valine	Alanine	Aspartic acid	Glycine	U
	Valine	Alanine	Aspartic acid	Glycine	C
	Valine	Alanine	Glutamic acid	Glycine	A
	Valine	Alanine	Glutamic acid	Glycine	G

Differences in the mitochondrial genetic code are in *italics*.

(چندحالتی) شده است (جدول ۱-۲). هر یک از انواع tRNA برای یک اسید آمینه ویژه، یک توالی سه نوکلئوتیدی خاص به‌نام **آنتی‌کدون** دارد که مکمل کدون mRNA است. اگرچه ۶۴ کدون وجود دارد، تنها ۳۰ tRNA سیتوپلاسمی موجود است و برخی از آنتی‌کدونهای tRNAها، کدون‌هایی را شناسایی می‌کنند که در موقعیت باز سوم فرق می‌کنند؛ مثلا گوآنین قادر به جفت شدن با یوراسیل و سیتوزین می‌باشد. پایان ترجمه mRNA با حضور یکی از سه کدون **توقف** یا **خاتمه** معین می‌شود.

کد ژنتیکی در mtDNA با کد ژنتیکی ژنوم هسته‌ای تفاوت دارد. ۸ مولکول از ۲۲ tRNA قادر به تشخیص کدون‌هایی هستند که تنها در باز سوم کدون فرق دارند، ۱۴تای دیگر می‌توانند جفت کدون‌هایی را تشخیص دهند که در دو باز اول یکسان بوده و در پورین یا پیریمیدین در جایگاه سوم تفاوت دارند، ۴ کدون دیگر نیز به‌عنوان کدون‌های توقف عمل می‌کنند (جدول ۲-۱ را ببینید).

تنظیم بیان ژن

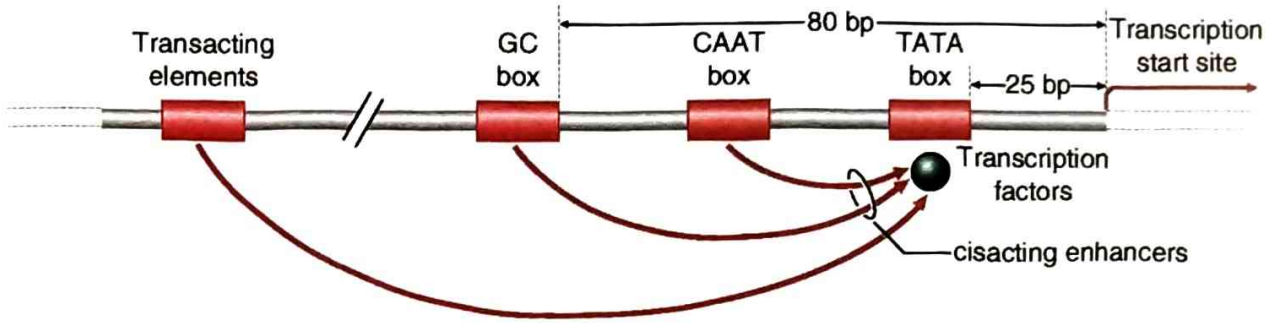
بسیاری از فرآیندهای سلولی و درنتیجه ژن‌هایی که بیان می‌شوند در تمام سلول‌ها مشترکند، برای مثال پروتئین‌های ریبوزومی، کروموزومی و اسکلت سلولی، که به‌عنوان «**ژن‌های خانه‌دار**»[1] درنظر گرفته می‌شوند. بعضی از سلول‌ها مقادیر زیادی از یک پروتئین ویژه را در بافت‌های مشخص یا در زمان‌های به‌خصوص در هنگام رشد بیان می‌کنند مثل هموگلوبین در سلول‌های خونی قرمز (صفحه ۱۵۴). این کنترل بیان ژن متفاوت می‌تواند در انواعی از مراحل رخ دهد.

کنترل رونویسی

کنترل رونویسی می‌تواند به‌طور دائمی یا برگشت‌پذیر توسط تنوعی از عوامل محیطی (مانند هورمون‌ها) و ژنتیکی (پیام‌رسانی سلولی) تحت تأثیر قرار گیرد. این عمل توسط تعدادی از مکانیسم‌های متفاوت صورت می‌گیرد که شامل این موارد است: مولکول‌های پیام‌رسانی که به توالی‌های تنظیمی در DNA به‌نام **عناصر پاسخ**[2] متصل می‌شوند، گیرنده‌های داخلی سلولی به‌نام **گیرنده‌های هسته‌ای هورمون**، و گیرنده‌هایی برای لیگاندهای ویژه روی سطح سلول که در فرآیند انتقال **پیام سلولی**[3] دخیل هستند.

تمام این مکانیسم‌ها، به‌وسیلهٔ اتصال فاکتورهای رونویسی به DNA کوتاه ویژهٔ عناصر پروموتری واقع درون ۲۰۰ جفت باز

1. housekeeping genes
2. response elements
3. signal transduction



شکل ۱۰-۲ تصویری از فاکتورهای تنظیم کننده بیان ژن.

انتهای ۵' یا فرادست اکثر ژن‌های یوکاریوتی در ناحیهٔ اصطلاحاً پروموتر، که منجر به فعال‌سازی RNA پلیمراز می‌شود، بر رونویسی اثر می‌گذارند (شکل ۱۰-۲). این ناحیه شامل جعبه‌های TATA (یا هوگنس)، GC (یا توالی مورد توافق GGGCGGG) و CAAT می‌باشد. جعبه‌های TATA که در حدود ۲۵ جفت باز فرادست جایگاه آغاز رونویسی قرار دارد، و جهش‌هایی در آن می‌تواند منجر به تغییر جایگاه آغاز رونویسی شود. جعبه GC که در حدود ۸۰ جفت باز فرادست (نقطهٔ آغاز) قرار دارد و جعبهٔ CAAT، سطح فعالیت پایه‌ای رونویسی مربوط به جعبهٔ TATA را افزایش می‌دهد.

عناصر تنظیمی در ناحیه پروموتر دارای فعالیت **cis**[1] هستند که یعنی آنها فقط روی بیان ژن مجاور خود روی همان مارپیچ دو رشته‌ای DNA اثر می‌گذارند، در حالی که فاکتورهای رونویسی دارای فعالیت **trans**[2] خوانده می‌شوند که یعنی روی هر دو نسخهٔ یک ژن روی هر کروموزوم تأثیر دارند و این عوامل از ژن‌هایی که در فاصله دورتر قرار دارند سنتز می‌شوند. توالی‌های DNA، که فعالیت رونویسی را افزایش می‌دهند، مثل جعبه‌های GC و CAAT به‌عنوان افزاینده[3] شناخته می‌شوند. البته، عناصر تنظیمی منفی یا خاموش‌کننده‌ها[4] نیز وجود دارند که مانع رونویسی می‌شوند. به‌علاوه، توالی‌های کوتاهی از DNA که معمولاً ۵۰۰ جفت باز تا ۳ kb اندازه داشته و به‌عنوان «عناصر مرزی»[5] شناخته می‌شوند،که این عناصر مرزی اثر عناصر تنظیمی ژن‌های مجاور را متوقف یا مهار می‌کنند.

فاکتورهای رونویسی

تعدادی از ژن‌ها شناسایی شده اند که پروتئین‌های دخیل در تنظیم بیان ژن را رمزگذاری می‌کنند. این پروتئین‌ها دارای فعالیت اتصال به DNA در توالی‌های نوکلئوتیدی کوتاه هستند که معمولاً توسط موتیف‌های پروتئینی مارپیچی میانجی‌گری شده و به‌عنوان فاکتورهای رونویسی شناخته می‌شود. این پروتئین‌های تنظیمی ژنی، یک دمین فعال‌سازی رونویسی و یکی از ۴ نوع اصلی دمین‌های اتصال به DNA را دارا می‌باشند. رایج‌ترین نوع پروتئین تنظیمی ژنی، پروتئین‌های مارپیچ- دور- مارپیچ[6] هستند که این نام‌گذاری به این دلیل است که آنها متشکل از دو مارپیچ α می‌باشند که توسط زنجیرهٔ کوتاهی از اسیدهای آمینه که «دور» را می‌سازد به‌هم متصل شده‌اند. آنالیز سایر پروتئین‌های تنظیمی ژنی نشان داده که آنها یکی از سه نوع دیگر موتیف اتصال به DNA را دارا می‌باشند: موتیف‌های انگشت روی[7]، زیپ لوسین یا مارپیچ- حلقه- مارپیچ[8] که به‌دلیل ویژگی‌های ساختاری ویژه به این صورت نامیده شده‌اند.

کنترل پس‌ترجمه‌ای بیان ژن

تنظیم بیان اکثر ژن‌ها در سطح رونویسی رخ می‌دهد اما می‌تواند در سطوح پردازش RNA، انتقال RNA، تخریب mRNA و ترجمه نیز رخ دهد. برای مثال تغییر G به A در موقعیت ۲۰۲۱۰ در ناحیه ترجمه نشده "۳ ژن پروترومبین، پایداری رونوشت mRNA را افزایش داده که منجر به سطوح بالای پروترومبین پلاسما می‌شود.

کنترل بیان ژن با میانجی‌گری RNA

خاموش شدن ژن با میانجی‌گری RNA، اولین بار در اوایل دهه ۱۹۹۰ توصیف شد اما تنها در چند سال اخیر است که نقش کلیدی آن در کنترل پس‌ترجمه‌ای بیان ژن هم شناخته و هم بهره‌برداری شده است (فصل ۱۵). RNAهای مداخله‌گر کوچک

1. cis acting
2. trans acting
3. Enhancers
4. Silacer
5. boundary elements
6. helix-turn-helix
7. zinc finger
8. helix-loop-helix

(siRNAs) در ۱۹۹۸ کشف شدند و مولکول‌های مجری مسیر تداخل RNA (RNAi) هستند. این RNAهای دورشته‌ای کوتاه (۲۳-۲۱ نوکلئوتید) به mRNAها در توالی ویژه‌ای متصل شده و باعث تخریب آنها به‌وسیلهٔ یک ریبونوکلئاز واجد کمپلکس خاموش‌کنندهٔ تحریک‌شونده با RNA[1] (RISC) می‌شوند. میکرو RNAها (mi RNA) نیز در توالی ویژه‌ای به mRNAها متصل می‌شوند، آنها می‌توانند سبب برش اندولیتیک mRNA شوند و هم ترجمه را متوقف کنند.

پیرایش آلترناتیو

بسیاری از ژن‌های انسانی (حدود ۹۵%) تحت تأثیر **پیرایش آلترناتیو** قرار می‌گیرند و بنابراین بیش از یک پروتئین را کد می‌کنند. بعضی از ژن‌ها بیش از یک پروموتر داشته و ممکن است این پروموترهای متفاوت باعث ایجاد ایزوفرم‌های بافتی ویژه شوند. **پیرایش** متنوع اگزون‌ها در مورد اگزون‌های انفرادی که تنها در بعضی از ایزوفرم‌ها وجود دارند نیز دیده می‌شود. دامنهٔ پیرایش متفاوت در انسان‌ها ممکن است از این یافته استنباط شده باشد که ژنوم انسان مشتمل بر تنها ۲۰ هزار ژن است که بسیار کمتر از برآورد اولیه آن یعنی بیش از ۱۰۰ هزار ژن می‌باشد.

سنتز DNA با هدایت RNA

فرآیند انتقال اطلاعات ژنتیکی از DNA به RNA و به پروتئین **قانون اصلی**[2] نامیده شده است. در ابتدا عقیده بر این بود که اطلاعات ژنتیکی تنها از DNA به RNA منتقل شده و سپس به پروتئین ترجمه می‌شود. با این وجود از مطالعهٔ انواع مشخصی از ویروس‌ها -رتروویروس‌ها- شواهدی به‌دست آمد که نشان می‌دهد اطلاعات ژنتیکی می‌توانند گاهی اوقات در مسیر **معکوس** و از RNA به DNA جریان یابند (فصل ۱۴). این روند، به‌عنوان «سنتز DNA با هدایت RNA» خوانده می‌شود. پیشنهاد شده است که نواحی از DNA در سلول‌های طبیعی به‌عنوان الگوهایی برای سنتز RNA به‌کار می‌روند، که سپس، RNA به‌عنوان الگویی برای سنتز DNA عمل می‌کند که این DNA بعداً به DNA هسته‌ای سلول‌های دیگر وارد می‌شود. شباهت[3] بین توالی‌های انکوژن رتروویروسی و انسانی ممکن است در نتیجهٔ این فرآیند باشد (فصل ۱۴) که می‌تواند رویکرد درمانی مهمی برای درمان بیماری وراثتی در انسان‌ها باشد.

1. RNA-induced Silencing Complex
2. central dogma
3. homology

جهش‌ها

یک جهش به‌صورت یک تفاوت یا تغییر به ارث رسیدنی در ماده ژنتیکی تعریف می‌شود. جهش‌ها تکامل را برانگیخته اما می‌توانند بیماری‌زا نیز باشند. جهش‌ها می‌توانند از مجاورت با مواد جهش‌زا ناشی شده باشند (صفحه ۲۱)، اگرچه درصد بالایی از آنها به‌طور خودبه‌خودی و به‌علت اشتباهاتی در همانندسازی و ترمیم DNA رخ می‌دهند. تنوعات (واریانت) توالی‌ها که فاقد اثر بارز روی فنوتیپ هستند، ممکن است با اصطلاح چندشکلی‌ها[4] نام برده شوند.

جهش‌های **سوماتیک** ممکن است باعث بیماری‌ای با بروز در دوران بلوغ مثل سرطان شوند اما نمی‌توانند به‌فرزندان منتقل شوند. یک جهش در **بافت غده جنسی** یا در **یک گامت** می‌تواند به نسل‌های بعد منتقل شود مگر این‌که روی باروری و بقاء فرد در رسیدن به دوران بلوغ تأثیر بگذارد. الل‌های مضر از تمام انواع اللی اصطلاحاً بار ژنتیکی[5] جمعیت را شکل می‌دهند.

همین‌طور مثال‌های نادری از جهش برگشتی در بیماران با ناهنجاری نهفته وجود دارد. برای مثال، برگشت جهش‌های مضر وراثتی در سلول‌های دارای فنوتیپ طبیعی موجود در تعداد کمی از بیماران کم‌خونی فانکونی به اثبات رسیده است.

انواع جهش

دامنهٔ جهش‌ها می‌تواند از جایگزینی‌های بازی منفرد تا حذف‌ها و اضافه شدن‌های یک یا چند باز و تا فقدان یا افزایش تمام کروموزوم‌ها را دربرگیرد (جدول ۲-۲). جایگزینی‌های بازی شایع‌ترین بوده (جدول ۳-۲) و جهش‌های دگرمعنی[6] تقریباً نیمی از تمام جهش‌ها را تشکیل می‌دهند. یک نام‌گذاری استاندارد برای توصیف جهش‌ها پذیرفته شده است (جدول ۴-۲) (ببینید http://www.hgvs.org/mutnomen/)، اگرچه به‌طور جهانی استفاده نمی‌شود. مثال‌هایی از ناهنجاری‌های کروموزومی در فصل ۳ بحث می‌شود.

جانشینی‌ها

یک **جانشینی**[7]، جایگزینی یک نوکلئوتید منفرد با نوکلئوتید دیگر است. جانشینی‌ها شایع‌ترین نوع جهش هستند. اگر جانشینی شامل جانشینی همان نوع نوکلئوتید- یک پیریمیدین با یک پیریمیدین (C با T یا برعکس) یا یک پورین با یک پورین

4. Polymorphisms
5. Genetic load
6. missense
7. substitution

جدول ۲-۲ رده‌های اصلی گروه‌ها و انواع جهش واثرات آن روی فراورده پروتئینی

کلاس	گروه	نوع	اثر بر روی محصول پروتئینی
جانشینی	مترادف (هم معنا)	خاموش	همان نوع اسید آمینه است.
	غیر مترادف (غیر هم معنا)	بدمعنا	تغییر اسید آمینه که بر روی عملکرد و پایداری پروتئین تاثیر می‌گذارد.
		بی معنا	کدون خاتمه ایجاد می‌کند که سبب کاهش عملکرد یا بیان می‌شود زیرا mRNA تخریب می‌شود.
		جایگاه پیرایش	سبب نقص در پیرایش -نادیده گرفته شدن اگزون و یا باقی ماندن اینترون می‌شود.
		پروموتر	تغییر بیان ژن
		اینهانسر	تغییر بیان ژن
حذف	مضربی از ۳ باشد (کدون)		جهش تغییر چهارچوب رخ می‌دهد در یک یا تعداد بیشتری اسید آمینه که ممکن است روی عملکرد و پایداری پروتئین تاثیر بگذارد
	مضربی از ۳ نباشد	تغییر چهارچوب	احتمالا سبب خاتمه زودهنگام با فقدان عملکرد یا تاثیر در بیان می‌شود
	حذف بزرگ	حذف بخشی از ژن	ممکن است منجر به خاتمه زودهنگام با فقدان یا کاهش عملکرد یا بیان بشود.
		حذف کل ژن	فقدان بیان ژن
درج	مضرب ۳ باشد		درج در چهارچوب یک یا تعداد بیشتری اسید آمینه می‌شود که ممکن است بر روی عملکرد و یا پایداری پروتئین تاثیر بگذارد.
	مضرب ۳ نباشد	تغییر چهارچوب	احتمالا سبب خاتمه زودهنگام با فقدان عملکرد یا تاثیر در بیان می‌شود
	درج وسیع	بخشی از ژن مضاعف بشود	ممکن است سبب خاتمه زودهنگام با فقدان عملکرد و بیان ژن بشود.
		تمام ژن مضاعف بشود	ممکن است به دلیل افزایش دوزاژ یا میزان ژن تاثیر بگذارد.
	توسعه تکرارهای سه تایی	جهش پویا (داینامیک)	تغییر بیان ژن یا تنوع در عملکرد و یا پایداری پروتئین می‌شود.

جدول ۳-۲ فراوانی انواع مختلف جهشها

انواع جهش	درصد کلی
بدمعنا یا بی معنا	۵۶
پیرایش	۹
تنظیمی	۲
حذف و اضافه شدن کوچک (Indel)	۲۳
حذف و اضافه شدن بزرگ	۹
سایر موارد (بازآرایی پیچیده یا واریانتهای تکراری)	۱>

(A با G یا برعکس)- شود آن را یک **ترانزیسیون**[1] یا انتقال گویند. جانشینی یک پیریمیدین با یک پورین یا برعکس، یک **ترانسورسیون**[2] یا تبدیل خوانده می‌شود. ترانزیسیون‌ها فراوان‌تر از ترانسورسیون‌ها رخ می‌دهند. این ممکن است به‌دلیل فراوانی نسبتاً بالای ترانزیسیون‌های C یا T باشد که احتمالاً در نتیجهٔ یافت شدن نوکلئوتیدهای سیتوزین و گوآنین با یکدیگر یا آنچه که به‌عنوان دی‌نوکلئوتیدهای CpG (P نمایان‌گر فسفات) شناخته می‌شود می‌باشد، که این دی‌نوکلئوتید اغلب در DNA ژنومی متیله بوده و از طریق دآمیناسیون خودبه‌خودی متیل‌سیتوزین، تبدیل آنها به تیمین صورت می‌گیرند. دی‌نوکلئوتیدهای CpG به‌عنوان نقاط داغ[3] جهش نام‌گذاری شده‌اند.

حذف‌ها

یک **حذف** شامل فقدان یک یا بیشتر از یک نوکلئوتید

1. Transition
2. Transversion
3. Hotspots

جدول ٤-۲ سیستم نامگذاری جهشها :مثال موتاسیوت ژن CFTR

Type of Mutation	Nucleotide (Ref Seq NM_000492.3)	Protein Designation	Consequence Description
Missense	c.350G > A	p.Arg117His	Arginine to histidine
Nonsense	c.1624G > T	p.Gly542*	Glycine to stop
Splicing	c.489 + 1G > T		Splice donor site mutation
Deletion [1 base pair (bp)]	c.948delT	p.Phe316Leufs*12	Frameshift mutation
Deletion (3 bp)	c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	In-frame deletion of phenylalanine
Insertion (1 bp)	c.3767dupC	p.Leu1258Phefs*7	Frameshift mutation

Mutations can be designated according to the genomic or complementary DNA (mRNA) sequence and are prefixed by "g." or "c.," respectively. The first base of the start codon (ATG) is c.1.

اســـت. اگر حذف در توالی‌های رمزگـــذار رخ داده و یک یا دو یا تعداد بیشـــتری نوکلئوتید را دربربگیرد که مضربی از ۳ نباشـــند، چارچوب خواندن به‌هم خواهد خورد (فصل ۲). حذف‌های بزرگتر ممکن اســـت منجر به حذف تمام یا بخشی از ژن شده و ممکن است از کراســـینگ اور نابرابر بین توالی‌های تکراری ناشی شده باشـــد (برای مثال، نوروپاتی ارثی با استعداد به فلج‌های فشاری) (فصل ۹).

اضافه‌ها (دخول‌ها)

یک دخول شامل اضافه شدن یک یا بیشتر از یک نوکلئوتید به یک ژن اســـت. باز هم، اگر یک دخول در یک توالی رمزگذار رخ داده و یک یا دو یا تعداد بیشتری نوکلئوتید را دربرگیرد که مضربـــی از ۳ نباشنـــد، چارچوب خوانـــدن را بـــه‌هم خواهد زد. دخول‌های بزرگ نیز می‌توانند از کراســـینگ اور نابرابر (مثل نوروپاتی حسی و حرکتی نوع 1a) (صفحه ۲۷۵) یا ورود عناصر جابه‌جا شدنی[1] ناشی شده باشند (صفحه ۱۴).

در سال ۱۹۹۱ توســـعهٔ توالی‌های تکراری سه نوکلئوتیدی به‌عنوان یک مکانیســـم جهشی، شناسایی شد. متعاقباً نشان داده شـــد که تعدادی از بیماری‌های تک‌ژنی در ارتباط با بســـط‌های تکراری ســـه‌تایی اســـت (جـــدول ۵-۲). این جهش‌هـــا به‌نام جهش‌های پویا توصیف می‌شـــوند زیـــرا توالی تکراری همچنان که از نظر اندازه توســـعه می‌یابد، ناپایدارتر می‌شـــود. مکانیسمی که توســـط آن تکثیر یا توسعهٔ توالی تکراری سه‌تایی رخ می‌دهد، در حال حاضر روشـــن نیســـت. تکرارهای سه‌تایی زیر یک طول مشـــخص برای هر بیماری عیناً و به‌طـــور پایدار در میتوز و میوز منتقل می‌شوند. این جهش‌ها با تکرار زیادتر از یک تعداد مشخص برای هر بیماری، احتمالاً بیشتر به‌صورت ناپایدار منتقل می‌شوند که معمولاً با افزایش یا کاهش در تعداد تکرار همراه است. انواعی از علل احتمالـــی برای چگونگی رخداد افزایـــش در تعداد تکرار سه‌تایی پیشنهاد شده‌اند. این موارد شامل کراسینگ اور نابرابر یا تعویـــض کروماتید خواهری نابرابر (فصل ۱۷) در DNAای که در حال همانندسازی نیست و اشتباه جفت شدن رشتهٔ لغزنده و اشتباه پلیمراز در همانندسازی DNA است.

بسط‌های تکرار سه‌تایی معمولاً در خلال شماری از نسل‌ها در یک خانواده رخ می‌دهند که این موضوع توضیحی را برای بعضی از جنبه‌های الگوهای وراثت فراهم کرده و به‌علاوه احتمال دارد که اساس پدیده قبلاً روشن نشدهٔ پیش‌دستی[2] باشد (صفحه ۷۵).

مکانیســـم‌های دقیقی که توســـط آنها بســـط‌های تکرار ســـه‌تایی باعث بیماری می‌شوند، شناخته نشـــده‌اند. تکرارهای ســـه نوکلئوتیدی ناپایدار ممکن اســـت داخل نواحـــی رمزگذار و غیررمزگـــذار ژن‌هـــا باشـــند و بنابرایـــن در مکانیســـم‌های بیماری‌زایی‌شـــان باهم فرق کنند. توســـعهٔ تکرار CAG در ناحیهٔ رمزگذار ژن *HTT* و همین‌طـــور برخی از ژن‌های *SCA* منجر به تولید پروتئینی می‌شـــود که یک قطعه پلی‌گلوتامین طویل دارد و تجمعات ســـمی را درون سلول‌های معینی شکل می‌دهد و سبب بیماری هانتیگتون و یا آتاکسی مغزی - نخاعی میشود. در سندرم X شـــکننده، توسعهٔ تکرار CGG در ناحیهٔ ترجمه نشدهٔ '۵ (UTR) منجر به متیلاســـیون توالی‌های پروموتـــر و فقدان بیان پروتئین *FMR1* می‌شود. در دیستروفی عضلانی (MD) عقیده بر این است که جهش کسب عملکرد RNAمنجر به افزایش تکرارهای CTG در ناحیه ترجمه نشونده انتهای '۳ (3'UTR) ژن *DMPK* (تیپ ۱ MD) و افزایـــش CCTG در اینترون ۱ از ژن CNBP (که به طور معمول *ZNF9*، تیپ ۲ دیستروفی میوتونی است) می‌شود.

رونوشت‌های توسعه یافته به پروتئین‌های تنظیمی پیرایش متصل شده و کمپلکس RNA - پروتئین را ایجاد می‌کنند که در درون هسته سلول تجمع می‌کند. اختلال در تنظیم کننده پیرایش منجر به تکوین غیرعادی می‌شود و ایزوفرم‌های جنینی پروتئین

1. transposable

2. Anticipation

جدول ۵-۲ مثالهایی از بیماری‌هایی که در اثر افزایش توالی‌های تکراری ایجاد شده اند.

بیماری‌ها (ژن)	توالی تکراری	طیف طبیعی تکرارها	طیف بیماری‌زای تکرارها	جایگاه تکرارها
Huntington disease (*HTT*)	CAG	9–35	36–100	Coding
Myotonic dystrophy type 1 (*DMPK*)	CTG	5–35	50–4000	3′ UTR
Myotonic dystrophy type 2 (*CNBP*)	CCTG	11–26	75–>11000	Intron 1
Fragile X site A (*FMR1*)	CGG	10–50	200–2000	5′ UTR
Kennedy disease (*AR*)	CAG	13–30	40–62	Coding
Spinocerebellar ataxia 1 (*ATXN1*)	CAG	6–36	39–80	Coding
Spinocerebellar ataxia 2 (*ATXN2*)	CAG	13–31	32–79	Coding
Machado–Joseph disease/Spinocerebellar ataxia 3 (*ATXN3*)	CAG	14–44	52–86	Coding
Spinocerebellar ataxia 6 (*CACNA1A*)	CAG	4–18	19–33	Coding
Spinocerebellar ataxia 7 (*ATXN7*)	CAG	7–17	38–220	Coding
Spinocerebellar ataxia 8 (*ATXN8*)	CTG	15–50	71–1300	3′ UTR
Spinocerebellar ataxia 10 (*ATXN10*)	ATTCT	10–29	400–4500	Intron 9
Spinocerebellar ataxia 12 (*PPP2R2B*)	CAG	7–32	51–78	5′ UTR
Spinocerebellar ataxia 17 (*TBP*)	CAG	25–44	47–63	Coding
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (*ATN1*)	CAG	7–23	53–88	Coding
Friedreich ataxia (*FXN1*)	GAA	5–30	70–>1000	Intron 1
Fragile X site E (*AFF2*)	CCG	6–25	>200	Promoter
Oculopharyngeal muscular dystrophy (*PABPN1*)	GCG	6	8–13	Coding

UTR, Untranslated region.

حاصل از این اختلال در بافتهای بالغین مبتلا به دیستروفی میوتونی بیان می‌شود. به این ترتیب به نظر می‌رسد پروتئینهای نابالغ مسئول ویژگی‌های مشترک هر دو بیماری می‌شوند.

دامنه جهش‌های توسعهٔ تکرارها شامل یک توسعهٔ تکرار دوازده واحدی فرادست ژن سیستاتین B که باعث صرع میوکلونوس پیش‌رونده (EMP1) می‌شود؛ و یک توسعهٔ تکرار پنج نوکلئوتیدی در اینترون ۹ ژن *ATXN10* که در خانواده‌هایی با آتاکسی (عدم تعادل) مغزی نخاعی نوع ۱۰ یافت شده است. آتاکسی مغزی نخاعی یک بیماری به‌شدت هتروژنی است و علاوه‌بر جهش‌های پویای نشان داده شده در جدول ۵-۲، جهش‌های توسعهٔ غیرتکراری نیز در چهار ژن دیگر گزارش شده‌اند.

اثرات ساختاری جهش‌ها روی پروتئین

جهش‌ها هم می‌توانند براساس نوع اثر روی توالی پلی‌پپتید پروتئین رمز شده، به اجزای کوچکتر یعنی دو گروه اصلی «**همنام**[1]» یا «**ناهمنام**[2]» تقسیم شوند.

جهش‌های همنام یا خاموش

اگر یک جهش، فرآوردهٔ پلی‌پپتیدی ژن را تغییر ندهد یک جهش **همنام** یا **خاموش** نامیده می‌شود. یک جانشینی یک جفت بازی، به‌خصوص اگر در موقعیت سوم یک کدون رخ دهد، به‌خاطر دژنره بودن (چندحالتی) کد ژنتیکی، اغلب منجر به سه‌تایی دیگری خواهد شد که برای همان اسید آمینه می‌باشد، بدون هیچ تغییری در خصوصیات پروتئین.

جهش‌های ناهمنام

اگر جهشی منجر به تغییری در پلی‌پپتید رمز شده شود، به جهش ناهمنام مشهور است. مشاهده شده که جهش‌های ناهمنام با فراوانی کمتری نسبت به جهش‌های همنام رخ می‌دهند. جهش‌های همنام به‌طور انتخابی خنثی هستند. در حالی‌که تغییر در توالی اسید آمینه‌ای فرآوردهٔ پروتئینی یک ژن احتمالاً منجر به عملکرد غیرطبیعی‌ای می‌شود که معمولاً با بیماری یا کشندگی ارتباط دارد و دارای یک اثر زیان‌بار انتخابی آشکار است.

جهش‌های ناجورنام می‌توانند به یکی از سه طریق اصلی زیر رخ دهند.

1. sgnonymous
2. nonsgnonymous

بدمعنی[1] یک جانشینی یک جفت بازی که می‌تواند منجر به رمزگذاری برای اسیدآمینه‌ای متفاوت و سنتز پروتئینی تغییریافته شود، اصطلاحاً یک جهش **بدمعنی** خوانده می‌شود. اگر چنین جهشی برای اسید آمینه‌ای رمزدهی کند که از نظر شیمیایی شبیه اسید آمینه طبیعی نباشد، مثلاً بار متفاوتی داشته باشد، ساختار پروتئین مربوطه تغییر خواهد کرد. این حالت را اصطلاحاً «**جانشینی غیر حفاظت شده**[2]» می‌گویند که می‌تواند منجر به کاهش بسیار زیاد یا حتی فقدان کامل فعالیت بیولوژیکی شود. جهش‌های یک جفت بازی می‌توانند منجر به تغییرات کیفی به‌جای تغییرات کمی در عملکرد یک پروتئین شوند به‌طوری که فعالیت بیولوژیکی طبیعی خود را حفظ کرده (برای مثال فعالیت آنزیمی) اما در خصوصیاتی از قبیل تحرک الکتروفورزی، pH بهینه و یا پایداری‌اش به نحوی که سریع‌تر در محیط زنده منهدم شود، فرق کند. بسیاری از هموگلوبین‌های غیرطبیعی (فصل ۱۲)، نتیجهٔ جهش‌های بدمعنی هستند.

بعضی از جانشینی‌های یک جفت بازی، اگرچه باعث تعویض توسط یک اسید آمینهٔ متفاوت می‌شوند اما اگر این اسید آمینه جدید از نظر شیمیایی مشابه قبلی باشد، اغلب هیچ اثر عملکردی ندارد. چنین جهش‌هایی را اصطلاحاً «**جانشینی‌های حفاظت شده**[3]» گویند.

بی‌معنی یک جانشینی که منجر به تولید یکی از کدون‌های توقف شود (جدول ۱-۲ را ببینید)، باعث خاتمه زودرس ترجمه یک زنجیرهٔ پپتیدی خواهد شد که آن را **جهش بی‌معنی** گویند. در اکثر موارد غیرمحتمل است که زنجیرهٔ کوتاه شده، فعالیت بیولوژیکی طبیعی خود را حفظ کند به‌ویژه اگر کدون پایان ایجاد شده منجر به فقدان یک یا چند دمین کارکردی مهم پروتئین شود. رونوشت‌های mRNA واجد کدون‌های خاتمه زودرس، به‌وفور توسط فرآیندی به‌نام «تخریب به واسطه بی معنا بودن[4]» تخریب می‌شوند. این کار شکلی از نظارت بر RNA است که معتقدند، برای حفاظت بدن از نتایج احتمالی تداخل پروتئین‌های ناقص با عملکرد طبیعی بدن، تکامل‌یافته است.

تغییر چارچوب

اگر جهشی حذف یا اضافه شدن نوکلئوتیدهایی را که مضربی از سه نیستند، دربرگیرد چارچوب خواندن را به‌هم خواهد زد و چیزی را شکل می‌دهد که جهش **تغییر چارچوب**[5] خوانده می‌شود. توالی آمینو اسیدی پروتئین حاصل از این جهش، هیچ شباهتی به توالی طبیعی ندارد و ممکن است اثری نامطلوب روی عملکرد پروتئین طبیعی داشته باشد. اکثر جهش‌های تغییر چارچوب منجر به ایجاد یک کدون توقف زودرس فرودست جهش می‌شوند. این وضعیت ممکن است باعث بیان یک پروتئین ناقص شود مگر این‌که mRNA توسط فرآیند «تخریب به واسطه بی‌معنا بودن» تخریب شود.

جهش‌ها در DNA غیررمزگذار

جهش‌هایی در توالی‌های پروموتر اینهانسر یا سایر نواحی تنظیمی می‌توانند روی سطح بیان ژن اثر گذارند. با دانش جدید ما از نقش RNA مداخله گر در بیان ژن، روشن شده که احتمالاً جهش‌هایی در جایگاه‌های اتصال miRNA یا siRNA در درون نواحی UTR نیز منجر به بیماری می‌شوند.

جهش‌های پیرایشی

جهش‌ها در جایگاه‌های بسیار محافظت‌شدهٔ دهندهٔ پیرایشی (GT) و گیرنده پیرایشی (AG) معمولاً منجر به پیرایش ناهنجار می‌شود. این موارد می‌تواند باعث از دست رفتن توالی کد کننده (نادیده گرفته شدن اگزون) یا باقی‌ماندن توالی اینترون باشد و همچنین می‌تواند موجب جهش‌های تغییر چارچوب گردد. ممکن است جایگاه‌های پیرایشی مخفی[6] که به توالی یک جایگاه پیرایشی صحیح شباهت دارند، هنگامی که جایگاه‌های پیرایشی محافظت شده، دچار جهش می‌شوند، فعال گردند. علاوه بر آن جانشینی‌های بازی که موجب جهش‌های آشکار خاموش، دگرمعنی و بی‌معنی خواهند شد می‌توانند به‌علت جهش در توالی‌های «**تسریع‌کننده پیرایش اگزون**[7]» سبب پیرایش ناهنجار شوند. این توالی‌های تسریع‌کنندهٔ غنی از پورین برای پیرایش صحیح اگزون‌هایی که دارای توالی‌های مورد توافق جایگاه پیرایشی ضعیف هستند مورد نیاز می‌باشند.

اثرات کارکردی جهش‌ها روی پروتئین

جهش‌ها، اثرات فنوتیپی‌شان را به یکی از دو شیوهٔ از دست دادن یا به‌دست آوردن عملکرد اعمال می‌کنند.

1. missense
2. nonconservation substituation
3. conservative subsituation
4. nonsense mediated decay
5. frameshift
6. Cryptic Splice Sites
7. Exon splicing enhancer

جهش‌های از دست دادن عملکرد

جهش‌های از دست دادن عملکرد[1]، می‌توانند منجر به کاهش فعالیت یا از دست رفتن کامل فرآوردهٔ ژنی شوند. شکلی را که منجر به کاهش فعالیت و پایداری محصول ژن می‌شود به نام هیپومرف شناسایی کرده اند و در حالت از دست دادن عملکرد نیز به‌عنوان «آمورف[2]» یا «**الل تهی**[3]» می‌نامند. جهش‌های از دست دادن عملکردی در آنزیم‌ها معمولاً با الگوی اتوزومی یا وابسته به X نهفته به ارث می‌رسند، زیرا فعالیت کاتالیتیکی فرآوردهٔ اللی طبیعی برای انجام اکثر واکنش‌های مسیرهای متابولیکی کفایت می‌کند.

ناکافی بودن هاپلوئیدی

جهش‌های از دست دادن عملکرد در حالت هتروزیگوت که در آن سطوح نیمه طبیعی فرآوردهٔ ژنی منجر به اثرات فنوتیپی می‌شود را جهش‌های «**ناکافی بودن هاپلوئیدی**»[4] می‌نامند. تجلی‌های فنوتیپی حساس به مقدار ژن، نتیجه‌ای از جهش‌های رخ داده در ژن‌هایی هستند که یا برای گیرنده‌ها و یا آنزیم‌های نادرتری که دارای فعالیت محدودکنندگی سرعت (سرعت واکنش، م) هستند رمزدهی می‌کنند؛ برای مثال هایپرکلسترولمیای خانوادگی (فصل ۱۸) و پورفیریای ادواری حاد (فصل ۱۱) (فصل ۱۸). در تعدادی از بیماری‌های اتوزومی بارز که در آنها پایهٔ جهش در ناهنجاری کارکردی، نتیجهٔ ناکافی بودن هاپلوئیدی است، جای تعجب نیست که جهش‌های هموزیگوت باعث اثرات فنوتیپی شدیدتری شوند. مثال‌های این مورد، ادم آنژیونوروتیک و هایپرکلسترولمیای خانوادگی (صفحه ۲۷۳) می‌باشد.

جهش‌های کسب عملکرد

جهش‌های کسب عملکرد[5]، همان‌طور که از نامشان برمی‌آید، به افزایش سطوح بیان ژن یا ظهور کارکرد (کارکردهای) جدید فرآوردهٔ ژن منجر می‌شوند. سطوح بیان ژنی افزایش‌یافته‌ای که مربوط به جهش‌های نقطه‌ای فعال‌کننده یا افزایش مقدار ژن هستند، مسئول یک نوع از بیماری Charcot-Marie-Tooth، یعنی نوروپاتی حسی و حرکتی وراثتی تیپ I (فصل ۱۹) می‌باشند. جهش‌های تکرار سه‌تایی توسعه‌یافته در ژن هانتینگتون (HTT) باعث تغییرات کیفی در فرآوردهٔ ژن شده که منجر به تجمع پروتئین آن در سیستم عصبی مرکزی و ایجاد علائم بالینی کلاسیک بیماری می‌شود (فصل ۱۹).

جهش‌هایی که زمان و بافت اختصاصی بیان یک ژن را تغییر می‌دهند نیز می‌توانند به‌عنوان جهش‌های کسب عملکرد مورد توجه قرار گیرند. مثال‌هایی از این دست شامل بازآرایی‌های کروموزومی است که منجر به ترکیب توالی‌های دو ژن متفاوت دیده شده در تومورهای ویژه مشاهده شده است (فصل ۱۴). عملکرد جدید ژن کایمر، باعث فرآیند نئوپلاستیک می‌شود.

جهش‌های کسب عملکرد به‌صورت بارز به ارث می‌رسند و موارد نادر جهش‌های کسب عملکرد موجود در حالت هموزیگوت، اغلب همراه با یک فنوتیپ بسیار وخیم‌تر هستند که اغلب یک بیماری کشندهٔ قبل از تولد مثل «آکندروپلازی هموزیگوتی» (فصل ۹) را شامل می‌شود.

جهش‌های غالب منفی

یک جهش بارز منفی، جهشی است که در آن یک ژن جهش‌یافته در حالت هتروزیگوت منجر به فقدان فعالیت یا عملکرد پروتئین می‌شود، چرا که فرآوردهٔ ژن جهش‌یافته، با عملکرد فرآوردهٔ ژن طبیعی الل مربوطه، تداخل می‌کند. جهش‌های بارز منفی به‌ویژه در پروتئین‌هایی که دایمر یا مولتیمر هستند شایع است. برای مثال پروتئینهای ساختاری مانند کلاژن که جهش در آنها می‌تواند منجر به نقص استخوان‌سازی[6] شود.

هم‌بستگی ژنوتیپ- فنوتیپ

در تعداد زیادی از بیماری‌های ژنتیکی شناسایی شده، شدت و یا مشخصه‌های بالینی از فردی به فرد دیگر کاملا متفاوت می‌باشد. پیشرفت‌های ژنتیک مولکولی به‌طور فزاینده‌ای امکان شناسایی مبنای جهشی علائم بالینی که در یک فرد با بیماری وراثتی به‌خصوص وجود دارد و یا آنچه که فنوتیپ نامیده می‌شود را فراهم می‌کند. این پیشرفت‌ها منجر به تلاش‌هایی برای هم بسته کردن وجود یک جهش ویژه (که اغلب ژنوتیپ خوانده می‌شود) با مشخصه‌های ویژهٔ مشاهده شده در یک فرد با یک بیماری وراثتی شده است که به‌عنوان «**هم‌بستگی ژنوتیپ- فنوتیپ**»[7] نام برده می‌شود. این موضوع می‌تواند در مدیریت یک بیمار مهم باشد.مثالی از این وضعیت ارتباط جهش‌ها در ژن *BRCA1* با خطر بروز سرطان تخمدان و سرطان سینه می‌باشد. به‌ویژه از مثال‌های قابل توجه، جهش‌ها در ژن گیرندهٔ تیروزین کینازی *RET* است که بسته به مکانشان این جهش‌ها در ژن گیرندهٔ تیروزین کینازی RET

1. loss-of-function
2. amorph
3. null allele
4. haplo-insufficiency
5. gain-of-functon
6. osteogenesis imperfecta
7. genotype-phenatype correlation

اســت که بسته به مکانشان این جهش‌ها می‌توانند منجر به چهار ســندرم متفاوت شوند که در مکانیسم عملکردی و فنوتیپ بالینی فرق دارند. جهش‌های بی‌معنی فقدان عملکرد، به فقدان مهاجرت سلول‌های مشتق شده از ســتیغ عصبی در شکل‌دهی عقده‌های عصبی شبکه ماهیچه‌ای - روده‌ای[1] روده بزرگ منجر شده و باعث بیماری Hirschsprung می‌شود، در حالی که جهش‌های دگرمعنی کسب عملکرد منجر به کارســینومای مدولای تیروئید خانوادگی شــده یا یکــی از دو نوع نئوپلازی اندوکریــن چندگانه تیپ ۲ را (فصــل ۹) ایجاد می‌کند. جهش‌هــا در ژن *LMNA* حتی با دامنهٔ گسترده‌تری از بیماری همراهند (فصل ۶).

جهش‌ها و جهش‌زایی

جهش‌هایــی که به‌طور طبیعــی رخ می‌دهند، «**جهش‌های خودبه‌خودی**»[2] خوانده می‌شــوند و تصور می‌شــود از اشتباهات اتفاقی در تقســیم کروموزومی یا همانندسازی DNA ناشی شده باشند. عوامل محیطی مسبب جهش‌ها را «جهش‌زاها یا موتاژن» می‌نامند. جهش‌زاهــا شامل پــرتــوهای یونیزان طبیعی یــا مصنــوعی و جهش‌زاهای شیمیایی یا فیزیکی هستند.

پرتوها

پرتو یونیزان شــامل امواج الکترومغناطیســی با طول موج بســیار کوتاه (پرتوهای X و پرتوهای γ) و ذرات دارای انرژی بالا (ذرات α، ذرات β و نوترون‌هــا) می‌باشــد. پرتوهای X، پرتوهای γ و نوترون‌هــا قدرت نفوذ زیادی دارند، امــا ذرات α می‌توانند به بافت‌های نرم تا عمق تنها کسری از یک میلی‌متر و ذرات β تنها تا چند میلی‌متر نفوذ کنند.

دوزســنجی (دزیمتری)، اندازه‌گیری مقدار پرتو است. دوز پرتو در رابطه با مقدار دریافت شــده توســط غدد جنســی بیان می‌شــود، زیرا از آنجا که انتقال جهش‌ها به نسل بعد مورد توجه اســت، اثرات پرتو ترجیحاً روی ســلول‌های جنسی مهم است تا سلول‌های ســوماتیکی: «**دوز گنادی**» (غدد جنسی) پرتو، اغلب به‌صورت مقدار دریافت شده در عرض ۳۰ سال بیان می‌شود. این دورهٔ زمانی به‌دلیل انطباق تقریبی آن با فاصله نسل‌ها در انسان‌ها انتخاب شده است. منابع مختلف و میانگین سالیانهٔ دوزهای انواع متفاوت پرتوهــای یونیزان طبیعی و مصنوعــی در جدول ۶-۲ فهرست شــده است. منابع طبیعی پرتو شــامل این موارد است: پرتوهای کیهانی، پرتو خارجی از مواد رادیواکتیو در ســنگ‌های

1. myenteric plexus
2. spontaneous mutations

جدول ۶-۲ میانگین دوز تقریبــی پرتوهای یونیزان که بر روی گنادها در جمعیت عمومی تاثیر می‌گذارد.

Source of Radiation	Average Dose per Year (mSv)	Average Dose per 30 Years (mSv)
Natural		
Cosmic radiation	0.25	7.5
External γ radiation[a]	1.50	45.0
Internal γ radiation	0.30	9.0
Artificial		
Medical radiology	0.30	9.0
Radioactive fallout	0.01	0.3
Occupational and miscellaneous	0.04	1.2
Total	2.40	72.0

(From Clarke RH, Southwood TRE. Risks from ionizing radiation. *Nature* 1989;338:197–198.)
[a]Including radon in dwellings.

به‌خصوص، و پرتو داخلی از مواد رادیــواکتیــو در بــافت‌ها. منــابع مصنوعی شــامل رادیولوژی تشخیصی و درمان، مواجهه شغلی و گرد و غُبار اتمی ناشی از انفجارات هسته‌ای می‌باشد.

میانگین دوز گنادی پرتو یونیزان حاصل از گرد و غبار (بارش) اتمی رادیواکتیو که از آزمایش سلاح‌های هسته‌ای نتیجه شده کمتر از بارش اتمی هر منبع دیگر تشعشعات هسته‌ای محیطی است. با این وجود احتمال حوادث جدی مرتبط با راکتورهای هســته‌ای را همیشه باید مدنظر قرار داد، مانند حوادثی که در جزیرهٔ سه مایلی در ایالات متحده آمریکا در سال ۱۹۷۹ و در چرنوبیل در اتحاد جماهیر شوروی در سال ۱۹۸۶ همراه با اثرات گسترده به‌وقوع پیوست.

اثرات ژنتیکی

آزمایشــات روی حیوانات و گیاهان نشــان داده که تعداد جهش‌های ایجاد شــده توســط پرتودهی، متناسب با دوز است. هرچه دوز بیشــتر باشــد تعداد جهش‌های ایجاد شده نیز بیشتر است. عقیده بر این است که آستانه‌ای که زیر آن، پرتودهی هیچ اثری نداشــته باشد، وجود ندارد- حتی کمترین دوز پرتو می‌تواند باعث یک جهش شــود. اثرات ژنتیکی پرتو یونیزان تجمعی نیز هســتند، به‌طوری‌که هر بــار که یک فرد در معــرض پرتو قرار می‌گیــرد دوزی که دریافت کرده باید به مقــدار پرتوی که قبلاً دریافت کرده، اضافه شود. تعداد کلی جهش‌های القاء شده توسط پرتو، مستقیماً با کل دوز گنادی متناسب است.

متأسفانه، هیچ راه آســانی برای نشان دادن آسیب ژنتیکی ناشی از جهش‌زاها در انســان‌ها وجود ندارد. آژانس‌های مختلف در سراســر جهان به‌طور عمده مســئولیت تعریــف آنچه را که

به‌عنوان »حداکثر دوز مجاز پرتو« خوانده می‌شود، برعهده دارند. در انگلستان بخش حفاظت تشعشعی »آژانس محافظت از سلامت« توصیه می‌کند که مواجههٔ شغلی در حقیقت نباید از ۱۵mSv در سال تجاوز کند. برای تجسم این موضوع باید گفت که یک میلی‌سیورت تقریباً ۵۰ برابر دوز دریافت شده در یک تصویربرداری با اشعه X از قفسهٔ سینه و ۱۰۰ برابر دوز متحمل شده هنگام پرواز با یک هواپیما از انگلستان تا اسپانیا می‌باشد!

دربارهٔ خطرات بالقوه سوماتیکی و ژنتیکی، در معرض پرتو یونیزان قرار گرفتن هیچ شکی وجود ندارد. در مورد رادیولوژی پزشکی، دوز پرتو حاصل از یک شیوهٔ ویژه، باید به‌رغم اثر مفید نهایی برای بیمار، محاسبه شود. در مورد مواجههٔ شغلی با پرتو، پاسخ در تعریف خطرها و معرفی و به اجرا درآوردن قوانین کافی نهفته است. در خصوص خطرات بارش اتمی ناشی از حوادث و انفجارهای هسته‌ای، راه‌حل، بدیهی به‌نظر می‌رسد.

جهش‌زاهای شیمیایی

در ایجاد آسیب ژنتیکی در انسان‌ها، جهش‌زایی شیمیایی ممکن است از پرتوها مهم‌تر باشد. آزمایشات نشان داده‌اند که مواد شیمیایی معینی از قبیل گاز خردل، فرمالدئید، بنزن، بعضی رنگ‌های قلیایی و افزودنی‌های غذایی، در حیوانات جهش‌زا هستند. مجاورت با مواد شیمیایی محیطی ممکن است منجر به شکل‌گیری ترکیبات اضافی متصل به DNA[1]، شکستگی‌های کروموزومی یا آنیوپلوئیدی شود. در نتیجه تمام فرآورده‌های دارویی جدید مورد یک سری از آزمون‌های جهش‌زایی قرار می‌گیرند که شامل هر دو نوع مطالعات در شرایط آزمایشگاهی[2] و در بدن[3] موجود زنده در حیوانات می‌شود.

ترمیم DNA

چنانچه بروز جهش‌ها در DNA ترمیم نشود، نتایج وخیمی را هم برای فرد و هم برای نسل‌های بعدی به‌دنبال خواهد داشت. پایداری DNA، به ترمیم پیوستهٔ DNA توسط تعدادی از مکانیسم‌های مختلف وابسته است (جدول ۷-۲). بعضی از انواع آسیب DNA، می‌توانند مستقیماً ترمیم شوند. مثال‌های این حالت شامل دآلکیلاسیون - O6 آلکیل گوانین یا حذف دایمرهای تیمین که به واسطه فعالسازی مجدد نوری در باکتری‌ها ایجاد شده است، می‌باشد. اکثر مکانیسم‌های ترمیم DNA شامل شکافتن رشتهٔ DNA با یک اندونوکلئاز، حذف ناحیهٔ آسیب دیده با یک اگزونوکلئاز، درج بازهای جدید توسط آنزیم DNA پلیمراز و بستن شکاف توسط DNA لیگاز است.

«**ترمیم برداشت نوکلئوتیدی** (NER)»[4]، دایمرهای تیمین و اضافات شیمیایی بزرگ را حذف می‌کند. NER فرآیندی پیچیده مستلزم بیش از ۳۰ پروتئین است که قطعات تقریباً ۳۰ نوکلئوتیدی را حذف می‌کنند. جهش‌ها در حداقل هشت عدد از ژن‌های کدکنندهٔ این پروتئین‌ها می‌تواند باعث گزرودرما پیگمانتوزوم (فصل ۱۷) شود که با حساسیت فوق‌العاده به نور ماورای بنفش (پرتو uv) و فراوانی بالای سرطان پوست مشخص می‌شود. دستهٔ متفاوتی از آنزیم‌های ترمیمی برای برداشت بازهای غیرطبیعی استفاده می‌شود (**ترمیم برداشت بازی** یا BER[5])، و در ارتباط با جهش‌هایی در ژن رمزکنندهٔ DNA گلیکوزیلاز یا MYH اخیراً نشان داده شده که این جهش‌ها مسبب یک شکل اتوزومی نهفتهٔ سرطان کولورکتال (روده بزرگ- مقعدی. م) است (فصل ۱۴).

گونه‌های واکنش‌پذیر با اکسیژن (رادیکال آزاد اکسیژن) که در طبیعت موجودند و پرتوهای یونیزان، شکستگی در رشته‌های DNA را القا می‌کنند. شکستگی‌های DNA دورشته‌ای منجر به شکستگی‌های کروموزومی‌ای می‌شود که اگر ترمیم نشوند می‌توانند کشنده باشند. **ترمیم پس همانندسازی**[6] برای اصلاح شکستگی‌های دورشته‌ای مورد نیاز است و معمولاً مستلزم نوترکیبی همولوگی با یک مولکول DNA خواهری است. ژن‌های انسانی مسئول این مسیر شامل *BLM*، *NBS* و *BRCA1/2* هستند که به‌ترتیب در سندرم شکافتگی نیگمن بریکیج[7]، سندرم بلوم[8] (فصل ۱۷) و سرطان سینه ارثی (فصل ۱۴) جهش‌یافته‌اند. راه دیگر این‌که ممکن است انتهاهای شکسته از راه اتصال انتهای غیرهمولوگ، دوباره به‌هم متصل شوند که مسیری مستعد خطاست.

«**ترمیم جفت باز ناجور** (MMR)»[9]، بازهای نادرست جفت‌شده‌ای را که در خلال همانندسازی DNA وارد شده‌اند، اصلاح می‌کند. سلول‌هایی که در MMR معیوب هستند، نرخ‌های بسیار بالایی از جهش (تا ۱۰۰۰ برابر بیشتر از طبیعی) را دارند. جهش‌هایی در حداقل ۶ ژن متفاوت MMR مو. ب سرطان کولورکتال غیرپولیپوز وراثتی[10] می‌شود (HNPCC، فصل ۱۶).

1. DNA adduct
2. invitro
3. in vivo

4. Nucleotide excision repair
5. base excision repair
6. post-replicaton repair
7. Nijmegen
8. Bloom
9. mismatch repair
10. HNPCC

جدول ۷-۲ مسیرهای ترمیم DNA، ژنها و اختلالات مرتبط با آنها

کلاس	گروه	نوع	اثر بر روی محصول پروتئینی
نوع روش ترمیم DNA	مکانیسم	ژنها	اختلالات
ترمیم برداشت بازی (BER)	جایگزینی باز غیر طبیعی	MYH	سرطان کلورکتال
ترمیم برداشت نوکلئوتیدی (NER)	حذف دایمرهای تیمین - تیمین و بدشکلی بزرگ شیمیایی	XP	گزرودرماپیگمنتازوم
		NBS	سندرم نیگمن بریکیج
ترمیم پس از همانند سازی	حذف شکست دو رشته ایی DNA توسط نوترکیبی	BLM	سندرم بلوم
ترمیم جفت باز اشتباه (MMR)	همولوگ یا اتصال انتهای غیر همولوگ	BRCA1,2	سرطان پستان
HNPCC: سرطان کلورکتال غیر پولیپوز ارثی	تصحیح جفت باز اشتباه که به دلیل خطای همانند سازی DNA ایجاد شده است	MSH,MLH	سرطان کلورکتال (HNPCC)

اگرچه مسیرهای ترمیم DNA، برای اصلاح آسیب DNA و بنابراین حفاظت سلول از نتایج زیان‌بار جهش‌ها تکامل‌یافته‌اند، ولی بعضی جهش‌ها از تلاش‌های سلول به جهت تحمل آسیب ناشی می‌شوند. یک مثال از این حالت سنتز DNA با گذر از آسیب[1] است که در آن ماشین همانندسازی DNA از کنار جایگاه‌های آسیب‌دیده DNA عبور کرده و امکان همانندسازی طبیعی DNA و بیان ژن را در پیشرفت به سمت فرودست ژن فراهم می‌کند. ممکن است بیماری انسانی از راه پاسخ‌های سلولی ناقص به آسیب DNA نیز ایجاد شود. سلول‌ها، مسیرهای پیام‌رسانی پیچیده‌ای دارند که توقف چرخهٔ سلولی را به جهت افزایش زمان برای ترمیم DNA ممکن می‌سازند. اگر آسیب DNA ترمیم‌ناپذیر باشد، ممکن است سلول مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلولی (آپوپتوز) را آغاز کند. پروتئین ATM مسئول تشخیص آسیب DNA است و به‌عنوان «نگهبان ژنوم»[2] توصیف شده است. جهش‌ها در ژن ATM باعث آتاکسی تلانژکتازی[3] می‌شوند که توسط حساسیت بالا به پرتوها و خطر بالای سرطان مشخص می‌گردد.

1. translesion
2. guardian of the genome
3. ataxia telangiectasia

مفاهیم بنیادی

۱- اطلاعات ژنتیکی در DNA (دزوکسی ریبونوکلئیک اسید) ذخیره شده است که یک توالی خطی از دو نوع نوکلئوتید می‌باشد. پورین‌ها (آدنین (A) و گوانین (G)) و پیریمیدین‌ها (سیتوزین (C) و تیمین (T)) که به اسکلت قند- فسفات متصل شده است.

۲- مولکول DNA محتوی دو رشته موازی ناهمسو است که دو رشته به وسیله پیوندهای هیدروژنی بین C و G و T-A کنار هم نگه داشته شده‌اند.

۳- در همانندسازی DNA چندین نقطه شروع همانندسازی وجود دارند و همانندسازی نیمه حفاظت شده است و هر رشته به عنوان الگو برای سنتز رشته مکمل عمل می‌کند.

۴- ژن‌های رمزکننده برای پروتئین‌ها در ارگانیسم‌های عالی (یوکارت‌ها) شامل بخش‌های رمزگذار (اگزون‌ها) و غیررمزگذار (اینترون) هستند.

۵- رونویسی، سنتز یک نسخه مکمل تک‌رشته‌ای از یک رشته از یک ژن است که به‌عنوان RNA پیامبر (mRNA) شناخته می‌شود. RNA با DNA در وجود قند ریبوز و باز یوراسیل به‌جای تیمین فرق می‌کند.

۶- mRNA در خلال انتقال از هسته به سیتوپلاسم، با حذف بخش‌های غیررمزگذار پردازش می‌شود و در سیتوپلاسم یعنی جایی که ترجمه (سنتز پروتئین رخ می‌دهد با ریبوزوم‌ها همراه می‌شود.

۷- کد ژنتیکی، جهانی و متشکل از سه‌تایی‌هایی از نولکئوتیدهاست (کدون‌ها) که هریک از آنها برای یک آمینو اسید یا خاتمه سنتز زنجیره پپتیدی رمز می‌کند. کد ژنتیکی دژنره است از آنجا که همه اسیدهای آمینه به استثنای دو تا از آنها توسط بیش از یک کدون مشخص می‌شوند.

۸- کنترل اصلی بیان ژن در سطح رونویسی و توسط توالی‌های تنظیمی DNA در انتهای '۵ واقع در کنار ناحیه پروموتر ژن‌های ساختاری در یوکاریوت‌هاست. عوامل رونویسی عمومی و اختصاصی نیز در تنظیم ژن‌ها درگیرند.

۹- جهش‌ها هم به‌صورت خودبه‌خودی و هم در نتیجهٔ مجاورت با مواد جهش‌زا مثل پرتوها یونیزان، رخ می‌دهند. جهش‌ها به‌طور پیوسته با آنزیم‌های ترمیم DNA، اصلاح می‌شوند.

نکات مهم بر گرفته از کتاب استراخان

۱- در ارتبـــاط با DNA میتوکندری ۲۸ ژنتوســـط زنجیره سنگین و ۹ ژن توسط زنجیره سبک میتوکندری کد می‌شود.

۲- برخی از ژنها در میتوکندری با هم همپوشانی دارند مانند ژن ATPase 6/8 و برخی دیگر بواسطه ۱-۲ نوکلئوتید از هم جدا می‌شوند، گروه دیگر پیوسته و بدون فاصله هستند و برخی دیگر از ژنهای میتوکندری فاقد کدون پایان هستند و پس از رونویسی کدون UAA به رونوشت آنها اضافه می‌شود.

۳- تعداد ژنهای ســـازنده زنجیره انتقال الکترون و ریبوزوم توسط ژنوم میتوکندری در مقایسه با ژنوم هسته‌ایی

اجزای کمپلکس زنجیره انتقال الکترون	کد شده توسط ژنوم میتوکندری	کد شده توسط ژنوم هسته‌ای
کمپلکس I: NADH دهیدروژناز	۷	۴۲
کمپلکس II: سوکسینات COQ ردوکتاز	۰	۴
کمپلکس III: سیتوکرم bc1	۱	۱۰
کمپلکس Iv: سیتوکرم c اکسیداز	۳	۱۰
کمپلکس V: ATP سنتاز	۲	۱۴
پروتئین ریبوزوم	۰	۷۹

۴- تنوع در تعداد کپی یا CNV: به معنای تفاوت بین افراد از نظـــر تعداد کپی‌های یک توالی خاص با طول متوســـط DNA اســـت که اغلب چند کیلو باز تا چند مگابازدر ژنوم می‌باشد و در ارتباط با ژن و بیماری مورد توجه قرار گرفته است.

۵- تنوع تعداد کپی (CNV) را به طور معمول در توالی‌های DNA بیشـــتر از ۱۰۰۰ جفت باز را گویند که امکان دارد بیش از ده‌ها کپی در ژنوم هاپلوئید موجود باشد یا اصلا نباشد.

۶- هر انسانی حداقل ۱۰۰ جایگاه CNV هتروزیگوت دارد و تعداد CNV نســـبت به SNP کمتر است و به دلیل اندازه بزرگ CNVها به نظر می‌رســـد مسئول چندین میلیون تفاوت جفت باز بین هرجفت از توالی DNA هاپلوئیدی باشد.

۷- مضاعف شـــدگی‌های ســـاب ژنومیک با مقیاس بالا یا ناحیـــه ایی به دلیـــل جابجایی نواحی ناپایدار پری ســـانتریک یا ســـاب تلومری بین کروموزومها یا درون کروموزومها که مستعد نوترکیبی هستند رخ داده اســـت و سبب شده تا پنج درصد ژنوم یوکروماتین در طول تکامل مضاعف شود. این مکانیسم در ایجاد CNV و بازآرایی کروموزومی مسبب بیماری نقش دارد.

۸- اگزونها از نظر اندازه حدودا ۳۰۰ جفت باز می‌باشـــند و به اندازه کلی ژن مرتبط نیســـتند اما اینترونها در ژنهای طول تر بزرگتر هســـتند و طول بیشـــتری دارند. عمدتا اگزونهای ابتدایی اندازه نسبتا یکنواختی دارند در حالیکه اگزونهای انتهایی یا مجاور انتهای ۳ ممکن است بسیار طویل باشند.

۹- ژنهایی که تک اگزونه و فاقد اینترون هســـتند شـــامل: SRY، رتروژن، اینترفرون، رســـپتورهای وابسته به G پروتئین‌ها، گیرنده‌های هورمونـــی و برخی از گیرنده‌هـــای نروترانس میتر، پروتئین‌های شـــوک حرارتـــی، هیســـتون‌ها، ژن SOX و اغلب ریبونوکلئازها

۱۰ - ۹% ژنـــوم کد کننده پروتئین انســـان حاوی ژن‌های همپوشـــان است که ۹۰% آنها از روی رشـــته مخالف رونویسی می‌شود.

۱۱- ژن‌هـــای پلـــی سیســـترنیک در یوکاریـــوت مانند: زنجیره‌های A,B در انســـولین و هورمون رشد سوماتواستاتین و نورونوستاتین که از نظر عملکردی شبیه هستند.

۱۲- خانواده‌های ژنی می‌توانند شامل خانواده ژنی خوشه‌ایی باشـــد و یا پراکنده. خوشه ایی‌ها خود شامل خوشه ایی منفرد و یا چندگانه اســـت. مثال خوشه ایی منفرد :خوشه ژنی هورمون رشد، خوشه ژنی آلفاگلوبین و ژنهای زنجیره سنگین HLA. مثال خوشه ایی چندگانه: ژنهای هیســـتونی، ژنهـــای گیرنده بویایی و ژنهای HOX. خانواده ژنی پراکنده مانند ژنهای کد کننده آلدولاز، PAX، NF1 و زنجیره سنگین فریتین.

۱۳- ژنهای انسانی که دومن‌های بسیار حفاظت شده دارند شامل: ژنهای HOX، PAX، SOX، TBX و ژنهای دومن POU

۱۴-سودوژنهای پردازش شده ۲۵% ژنهای کاذب انسان را تشکیل می‌دهند.

۱۵-سودوژن پردازش نشده در خانواده‌های ژنی خوشه ایی از طریق مضاعف شدگی پشت سرهم ایجاد می‌شوند و در خانواده ژنی پراکنده به دنبال کراسینگ اور نابرابر خصوصا در نواحی پری سانتریک و ساب تلومریک ایجاد می‌شود.

۱۶- ژنهای کاذب پردازش شده حدودا ۷۵% ژنهای کاذب انسانی را تشکیل می‌دهند.

۱۷- اگر نسخه‌های cDNA در مجاورت یک پروموتر وارد شود بیان می‌شود که در این حالت به آن رتروژن گویند.

۱۸-حدودا دو دصد از ژنهای کد کنده پروتئین حداقل یک سودوژن پردازش نشده دارند در حالیکه ژنهایی با بیان بالا تمایل به داشتن چندین سودوژن پردازش شده دارند.

۱۹- ژنهای کاذب RNA رایج ترین ساختار ژنومی پستاندار است و بیشترین توالی تکراری در انسان تکرارهای ALU است و بسیاری از توالی‌های تکراری پراکنده در ژنوم از رونویسی معکوس ژن tRNA حاصل شده است. و ژنهای کاذب میتوکندریایی حداقل ۱۶ %ژنوم هسته را شامل می‌شود.

۲۰- ژن کاذب در یوکاریوت شای اما در پروکاریوت نادر است.

۲۱-انواع RNAهای تنظیمی و وظایف آنها :

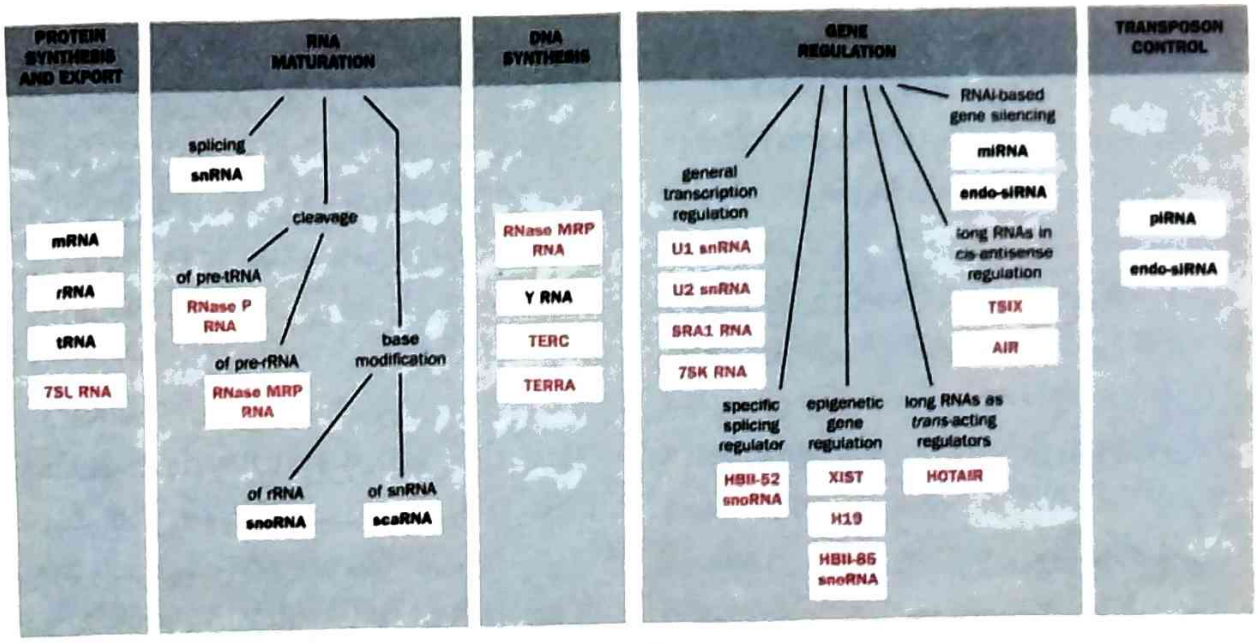
- SnRNAها: توسط RNA POL II رونویسی می‌شوند دارای دو زیر کلاس sm و Lsm هستند. زیرکلاس sm که در پردازش اینترونهای GU-AG نقش دارد و از اجزای اصلی اسپلایسئوزوم است شامل UI,U2,U4,U5 می‌باشد و اجزای فرعی اسپلایسئوزوم از زیرکلاس sm شامل U11,U12,U4,U5atac است که در پردازش اینترونهای AU-AC نقش دارد و زیر کلاس Lsm که جزء اصلی اسپلایسئوزوم و در پردازش اینترونهای GU-AG است شامل U6 و زیر کلاس Lsm که از اجزای فرعی اسپلایسئوزوم است و در پردازش اینرونهای AU-AC نقش دارد :U6atac می‌باشد.
- U7snRNAها در پردازش انتهای ۳ در mRNA ی هیستون که فاقد دم پلی A است نقش دارد.
- 7SK RNA تنظیم کننده منفی فاکتور طویلسازی RNA POL II یا همان P-TEFb است.
- Y RNAها: شرکت در همانند سازی DNA کروموزومی و تنظیم کننده تکثیر سلولی.
- Sno RNAها: وظیفه تغییر در rRNA پیش ساز را دارد و کلاس جعبه c/d آن در متیلاسیون OH 2 ریبوز در Pre rRNAها و کلاس H/ACA در تبدیل یوریدین به سودویوریدین در Pre rRNA نقش دارد. این RNAها معمولا در اینترون ژنهای کد کننده پروتئین قرار دارند و برخی از آنها به صورت خوشه در چندین کپی یافت می‌شوند توسط RNA POL III رونویسی می‌شوند.
- ScaRNAها: در بلوغ SnRNAها در اجسام کاژال در هسته نقش دارند و توسط RNA POL III رونویسی می‌شوند.
- Rnase P در برش Pre tRNA در هسته نقش دارد.
- Rnase MRP در برش rRNA در هستک و در همانندسازی میتوکندری نقش دارد.
- BC200: RNA عصبی که بیوسنتز پروتئین دندریتیک را تنظیم می‌کند و از تکرار ALU منشا گرفته و یک تک ژن به اسم BCRN1 در 2P می‌باشد.
- 7SLRNA جزئی از SRP است که در ورود پروتئین‌های ترشحی به ER نقش دارد.
- TERC: همان RNA موجود در تلومراز است که تلومراز از آن به عنوان الگو برای سنتز تلومر استفاده می‌کند
- Vault RNA اجزای RNPهای سیتوپلاسمی که در مقاومت به دارو عمل می‌کند.
- miRNA تنظیم بیان ژن خصوصا در ضمن تکوین و برخی از سرطانها انجام می‌دهد. از نظر اندازه حدودا ۲۲ نوکلئوتید است. برخی از ژنهای miRNA می‌توانند یک پروموتر منفرد داشته باشند یا جزئی از روتوشت چند miRNA ایی از یک خوشه باشند. با توجه به اینکه miRNA سازگاری کامل با RNA هدف خود ندارند معمولا سبب مهار ترجمه می‌شوند
- PiRNA: از RNA متل شونده به پروتئین Piwi. این RNAها فقط در سلول لاین زایشی پستانداران و برخی از یوکاریوتها جهت محدودیت فعالیت اضافی ترانس پوزونهای درگیر در بیماری و سرطانبیان می‌شوند و به صورت رونوشت پلی سیسترونیک رونویسی می‌شوند.
- Endo-SiRNA: اغلب از سودوژنها، تکرارهای معکوس مشتق می‌شوند و در تنظیم بیان ژن در سلول سوماتیک و احتمالا در تنظیم انواع ترانس پوزونها نقش دارند.
- SiRNAها با توجه به سازگاری کامل به RNA هدف عمدتا آنها را تجزیه می‌کنند.
- پروتئینهای PiWi از نظر تکاملی با آرگونات رابطه خویشاوندی دارند.

لطفا به شکل ۱ که عملکرد RNAها را نشان می‌دهد دقت شود.

۲۲-مثالهایی از خانواده ژنی RNAها که بیشترین تعداد سودوژنها را دارند. (جدول ۱)

۲۲- جدول پایگاه داده ncRNA اصلی (جدول ۲)

- برنامه BLAT در سایتهایی مانند مرورگر ژنوم UCSC موجود است، امکان جستجوی سریع در کل ژنوم را فراهم می‌کند.
- برنامه‌های مناسب برای مقایسه‌های توالی، شامل جستجو بری یافتن ژنهای ارتولوگ در گونه‌های دیگر HCOP و HomoloGene است.
- تعیین ویژگی و آالیر پروتئینها مولفه protein resource در HGNC امکان دسترسی به برنامه‌های را فراهم می‌کند که



شکل ۱

Table 9.12 Examples of RNA gene families having large numbers of pseudogenes

RNA family	Number of human genes	Number of related pseudogenes
U6 snRNA	49	~800
Y RNA	4	~1000
[Alu repeats]	1 (RN7SL)	~1.5 million

جدول ۱

ویژگی عملکـــردی متفاوتی از پروتئیـــن موردنظر را ثبت و تحلیل می‌کند مانند:

- Uunprot: سوابق مرتبط اطلاعات عملکردی از جمله حضور دومن کانزرو و واریانتهای مرتبط با بیماری، ویژگی‌های بیان، برهمکنش پروتئین پروتئین و غیره را فراهم می‌کند.
- Interpro: اسکن برای حضور توالی‌های مرتبط از جمله دومن کانزرو و تکرارهایی که ممکن اســـت بـــا پروتئینهای دیگر مشـــترک باشد و جستجو جهت اختصاص پروتئینها به عنوان عضوی در خانواده پروتئینی.

۲۳- کلاسهای اصلی DNA تکراری پشت سرهم در انسان (جدول ۳)

۲۴- توالی‌هـــای DNA میتوکندری انتقـــال یافته به درون هسته در طول زمان جهش‌های غیرفعال کننده کسب می‌کنند و به نام ژنهای کاذب میتوکندریایی هســـته ایی نامگذاری می‌شوند ولی به طور کامل به نام توالی‌های DNA میتوکنری هســـته‌ای NUMT نامیده می‌شـــوند و انتقال به درون ژنوم هسته به واسطه NHEJ بوده است.

۲۵- بلندترین ژن کد کننده پروتئین انسان CNTNAP2 است.

۲۶- برای ژنهای کد کننده پروتئین انسانی، میانگین اندازه اگزون ۲۶۸ نوکلئوتید است و با مینگین ۹ اگزون در هر ژن

۲۷ - ژن کد کننده LncRNAها می‌تواند ده‌ها کیلوباز طول داشته باشد و اغلب حاوی اینترون است.

۲۸- در سطح رونوشت LncRNAها تنوع کمتری نسبت به ژن کد کننده پروتئین دارند.

۲۹ - ۹% ژنها، ژن درون ژن هستند که ۹۰% رونویسی در جهت معکوس ژ اصلی صورت می‌گیرد.

۳۰- تقریبا تمام انواع Sno RNAها و بســـیاری از miRNA و scaRNAها از پردازش اینترونهای ژن میزبان بزرگتر ســـاخته

Table 9.11 Examples of RNA databases

Database	Description	Website address
RNAcentral	A portal that provides access to a wide range of electronic resources on RNA	http://rnacentral.org/
Rfam	A database of RNA families	http://rfam.xfam.org/
NONCODE	Integrated database of all noncoding RNAs except rRNA and tRNA	http://www.noncode.org
DASHR	Database of small human noncoding RNAs. In addition to sequences it includes annotation of precursor and mature small noncoding RNAs, and expression and RNA processing information across multiple normal human tissues and cell types	http://lisanwanglab.org/DASHR/smdb.php
miRBase	The microRNA database. Can be searched by species. The address in the column on the right is for human sequences	http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_summary.pl?org=hsa
snoRNABase	A database of human small nucleolar RNAs	https://www-snorna.biotoul.fr/
GtRNAdb	A database of predicted tRNA genes. Can be searched by species. The address in the column on the right is for human sequences	http://gtrnadb.ucsc.edu/genomes/eukaryota/Hsapi19/
lncRNAdb	A reference database for lncRNAs known to be functional	http://www.lncrnadb.org/

جدول ۲

می‌شوند.

۳۱- رونوشت‌های RNA می‌توانند از توالی‌های DNA تکراری پشت سرهم در هتروکروماتین ذاتی ایجاد شوند مانند RNA تلومری یا TERRA در فاز G1 چرخه تولید می‌شود و حاوی تکراری‌های ساب تلومریک و تکرارهای هگزانوکلئوتید غنی از C است.

۳۲- توالی‌های DNA ماهواره در مناطق پری سانترومریک و سانترومری نیز می‌توانند رونویسی شوند که در پاسخ به تنش‌های سلولی مانند شوک گرمایی، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی خطرناک و فلزات سنگین رخ می‌دهد.

Table 9.13 Major classes of high-copy-number tandemly repeated human DNA

Class [a] and subclasses	Size or sequence of repeat unit	Major chromosomal location(s)
SATELLITE DNA[b] (arrays often >100 kb)		
α (alphoid DNA)	171 bp	Centromeric heterochromatin of all chromosomes
β (Sau3A family)	68 bp	Notably the centromeric heterochromatin of 1, 9, Y, and the five acrocentric chromosomes[c]
Satellite 1	25–48 bp (AT-rich)	Centromeric heterochromatin of most chromosomes and other heterochromatic regions
Satellite 2	Diverged forms of ATTCC/GGAAT	Most, possibly all, chromosomes
Satellite 3	ATTCC/GGAAT	Short arms of the five acrocentric chromosomes[c] and heterochromatin on 1q, 9q, and Yq12
DYZ19	125 bp	Yq11; comprising around 400 kb
DYZ2	AT-rich	Yq12; higher periodicity of ~2470 bp
MINISATELLITE DNA (arrays 0.1–20 kb)		
Telomeric minisatellite	TTAGGG	All telomeres
Hypervariable minisatellites	9–64 bp	All chromosomes, associated with euchromatin, notably in sub-telomeric regions
MICROSATELLITE DNA (arrays <100 bp)	Often 1–4 bp	Widely dispersed throughout all chromosomes

جدول ۳

۳۳- SVA Reapat تکرارهای ترکیبی از توالی‌های شبیه SINE-R، ALU (حاوی env و LTR) است که این دو عنصر توسط VNTR از هم جدا شده‌اند و SVA به عنوان سومین ترانس پوزون انسانی قابل انتقال و فعال است.

فصل ۳

کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی

بگذارید فرض مسلم نگیریم که تمام زندگی بیشتر در چیزی است که معمولاً بزرگ تصور می‌شود تا اینکه معمولاً در چیزی باشد که معمولاً کوچک تصور می‌شود.

ویرجینیا ولف

در سطح مولکولی یا تحت میکروسکوپی، DNA به‌عنوان الگوی اصلی که طرح کلی شکل گیری و حفظ یک ارگانیسم را ارئه می‌دهد، مطرح می‌شود. DNA به شکل «**کروموزوم‌ها**» بسته‌بندی می‌شود و در یک سطح بسیار ساده کروموزومها به صورت زنجیره‌های طولانی محکم و پیچیده‌ای از ژن‌ها هستند. برخلاف DNA، کروموزوم‌ها می‌توانند در طول تقسیم سلولی، با استفاده از یک میکروسکوپ نوری، به‌صورت ساختارهای رشته مانند یا اجسام رنگین مشاهده شوند. کلمهٔ کروموزوم از کلمهٔ یونانی کروم به‌معنی رنگ و زومـ به‌معنی جسم آمده است (chroma = Color, soma = body).

سندرم CHARGE: C: کلوبومای چشمی (حالتی که در آن بافت طبیعی چشم و یا قسمت‌های اطراف چشم در بدو تولد دچار نقص باشد و این اختلال قبل از تولد نوزاد ایجاد می‌شود.) H: نقایص قلبی A: آترزی بینی (انسداد و باریکی راه تنفسی را گویند) R: تاخیر در رشد G: اختلالات ادراری و E: ناهنجاری گوش و ناشنوایی.

کروموزوم‌ها عامل تمایز یک گونه از سایر گونه‌ها می‌باشند وامکان انتقال اطلاعات ژنتیکی را از یک نسل به نسل بعد فراهم می‌کنند. رفتار آنها در تقسیم سلول سوماتیک در **میتوز** تضمین می‌کند که هر سلول دختری کل مجموعه ژنتیکی خود را حفظ کند. به‌طور مشابه، رفتار کروموزوم‌ها در هنگام تشکیل گامت در **میوز**، موجب می‌شود که هر تخمک و اسپرم بالغ واجد مجموعه منحصربه‌فردی از ژن‌های والدی باشد. کروموزوم ها، به معنای واقعی کلمه وسیله‌ای هستند که تولیدمثل و بقای گونه‌ها را تسهیل می‌کنند.

مطالعهٔ کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی به عنوان «**سیتوژنتیک**» نامیده می‌شود. پیش از دههٔ ۱۹۵۰، به طور نادرستی تصور می‌شد که هر سلول انسانی ۴۸ کروموزوم دارد و تعیین جنسیت انسان از روی تعداد کروموزوم‌های X موجود در هنگام لقاح صورت می‌گیرد. در پی توسعه تکنیک‌های قابل اعتمادتر برای مطالعه کروموزوم‌های انسان در سال ۱۹۵۶، تعداد صحیح کروموزوم در انسان‌ها ۴۶ تعیین شد (فصل ۱). وجنسیت مردانه با یک کروموزوم Y، علی رغم تعداد کروموزوم X موجود در هر سلول، مشخص می‌شود. بعلاوه دریافت شد که ناهنجاری‌های ساختاری و تعدادی کروموزوم به‌طور جدی موجب بر هم زدن رشد و نمو طبیعی، می‌شوند.

جدول ۱-۳ تحولات تکنیکی که از سال ۱۹۵۰ رخ داده‌اند و نیز دانش فعلی ما را در مورد سیتوژنتیک انسانی نشان می‌دهد.

کروموزوم‌های انسانی

مورفولوژی

در سطح زیر میکروسکوپی، کروموزوم‌ها حاوی یک مجموعه بسیار پیچیده‌ای هستند وازسوپر کویل یا ابرمارپیچ‌های DNA تشکیل شده‌اند وبه شکل شبکه محکم سلنوئیدی دیده می‌شوند. در زیر میکروسکوپ الکترونی می‌توان کروموزوم‌ها را با ظاهری نسبتاً نامنظم و کروی مشاهده کرد (شکل ۱-۳). اگرچه اکثر دانش ما در مورد ساختار کروموزوم، به‌وسیلهٔ میکروسکوپ نوری کسب می‌شود. رنگ‌های خاصی به صورت انتخابی توسط DNA جذب می‌شوند و با آن‌ها می‌توان هر کدام از کروموزوم‌ها را جداگانه شناسایی کرد.کروموزوم‌ها طی فاز تقسیم هنگامی که بیشترین فشردگی را دارند و ژن‌های تشکیل دهنده آن‌ها دیگر

جدول ۱-۳ توسعه روش‌های سیتوژنتیکی

دهه	توسعه	نمونه‌های کاربردی
۱۹۵۰-۱۹۶۰ لوکاسیون (۲۲;۹) دارد در (۱۹۶۰) مشخص شد.	روشهای قابل اطمینان برای آماده‌سازی کروموزوم	تعداد کروموزوم ۴۶ تعیین شد (۱۹۵۶) و کروموزوم فیلادلفیا که جابجایی یا ترانس
۱۹۷۰	نواربندی کروموزومی گیمسا نمایش ژن RB۱ در کروموزوم ۱۳q۱۴به واسطه شناسایی ناحیه کروموزومی حذف هیبریدسازی فلوئورسنت درجا FISH (FISH)	شده در بیماران مبتلا به رتینوبلاستوما در (۱۹۷۶) تعیین نقشه شد.
۱۹۹۰ داون (۱۹۹۴) کاریوتایپ طیفی) SKY) برای آنالیزکروموزوم کل ژنوم (۱۹۹۶)	اینترفازی برای شناسایی سریع سندروم ارایه ژنومی مقایسه‌ای هیبریداسیون CGH Array	تجزیه و تحلیل بازآرایی‌های ساختاری کروموزوم به عنوان مثال شناسایی حذف MB۵ دربیمار مبتلا به سندرم CHARGE که موجب تشخیص ژن آن شد (۲۰۰۴).
۲۰۰۰		

قابل رونویسی نیستند،به خوبی قابل مشاهده می‌باشند.

در این مرحله هر کروموزوم را می‌توان به صورت دو رشتهٔ یکسان مشاهده کرد که تحت عنوان **کروماتید** یا **کروماتیدهای خواهری** شناخته می‌شود. که نتیجهٔ همانندسازی DNA، در مرحلهٔ S (سنتز) چرخهٔ سلولی می‌باشد. این کروماتیدهای خواهری در یک فشردگی اولیه موسوم به سانترومر، بهم متصل شده اند. **سانترومرها** از چند صدکیلوباز DNA تکراری تشکیل شده اندو مسئول حرکت کروموزومها در هنگام تقسیم سلولی هستند. هر سانترومر کروموزوم به دو بازوی کوتاه و بلند تقسیم می‌شود که به‌ترتیب با حروف p (کوچک = petite) و q (بزرگ = grande = 'g') مشخص می‌شوند.

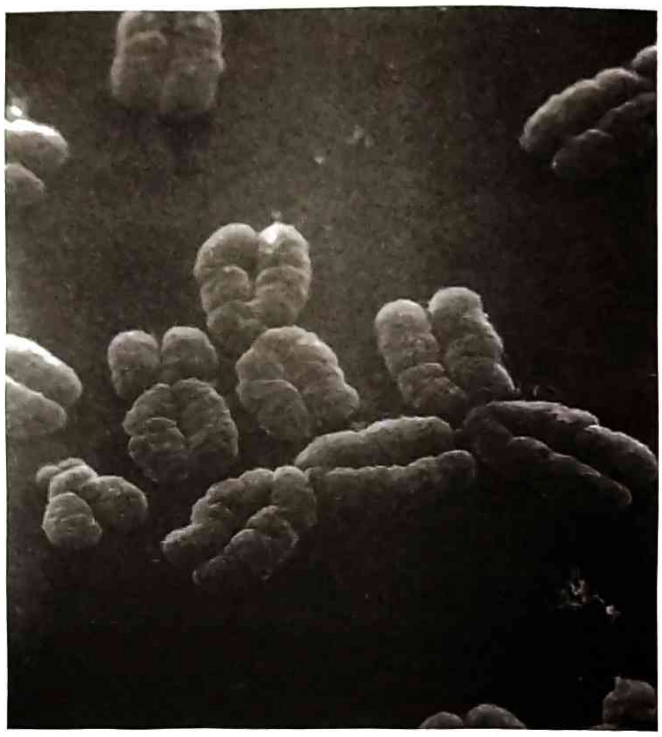
انتهای هر بازوی کروموزومی،به **تلومر** معروف است. تلومرها در انسداد انتهای کروموزمها و حفظ یکپارچگی ساختاری آن‌ها نقش حیاتی دارند. تلومرها در طول تکامل بسیار حفاظت شده هستند و در انسان از چندین تکرار پشت سر هم متعدد از توالی T TAGGG تشکیل شده اند.در طول همانندسازی DNA، آنزیمی معروف به **تلومراز**[1] Telomerase، پایانهٔ '5 مربوط به رشتهٔ بلند را جایگزین می‌کند در غیر اینصورت، کروموزومها به طور تصاعدی کوتاه می‌شوند تا زمانیکه به یک‌طول بحرانی برسد که در این حالت سلول دیگر نمی‌تواند تقسیم شود ودر نتیجه روند پیری آغاز می‌شود. این روند در واقع بخشی از روند طبیعی پیری سلول است که در آن اکثر سلول‌ها قادر به انجام تقسیم، بیش از ۶۰-۵۰ بار نمی‌باشند. با این حال در برخی از تومورها افزایش فعالیت تلومراز به عنوان امل حیات طولانی مدت و غیر طبیعی سلول سرطانی محسوب می‌شود.

از نظر مورفولوژیکی (ریخت شناسی) کروموزومها با توجه به موقعیت سانترومر طبقه‌بندی می‌شوند اگر سانترومر در موقعیت مرکزی قرار داشته باشد، کروموزوم **متاسانتریک**، اگر سانترومر انتهایی باشد کروموزوم **آکروسانتریک** و اگر سانترومر در موقعیت حد واسط باشد، کروموزوم **ساب‌متاسانتریک** است (شکل ۳-۲). کروموزومهای آکروسانتریک گاهی دارای زائده‌های ساقه مانند هستند، که **ماهواره** نامیده می‌شود که موجب تشکیل هستک در سلول‌های در حال استراحت اینترفازی می‌شوند و حاوی نسخه‌های متعدد تکراری از ژن‌های RNA ریبوزومی هستند.

طبقه‌بندی

هر یک از کروموزومها علاوه بر موقعیت سانترومر، از نظر طول نیز با هم تفاوت دارند. براساس ۳ پارامتر: طول، محل سانترومر و وجود یا عدم وجود ماهواره‌ها، پیشگامان اولیه سیتوژنتیک اکثر کروموزومها را از هم شناسایی کردند و یا دست کم آنها را بر مبنای مورفولوژی کلی به زیر گروه‌های A تا G دسته‌بندی کردند. (A, 1-3؛ B, 4-5؛ C, 6-12+X؛ D, 13-15؛ E, 16-18؛ F, 19-20؛ G, 21-22+Y). در انسان، هستهٔ سلول طبیعی حاوی ۴۶ کروموزوم است که از ۲۲ جفت **اتوزوم** و یک جفت کروموزوم جنسی XX در ماده و XY در نر تشکیل شده اند. یک عضو از هر یک از این جفت‌ها از یکی از والدین گرفته شده است. سلول‌های سوماتیکی حاوی یک مجموعه **دیپلوئیدی** یعنی شامل ۴۶ کروموزوم است، در صورتی که گامت‌ها (یعنی اسپرم و تخمک) حاوی یک مجموعه **هاپلوئیدی یعنی** ۲۳ کروموزومی هستند. اعضای یک جفت کروموزوم به عنوان **هومولوگ**

1-



شکل ۱-۳ میکروگراف الکترونی کروموزوم‌های انسانی که سانترومرها و کروماتیدهای مشخص را نشان می‌دهد (با احترام از پروفسور CHarrison. بازنشر شده از Harriston et al. Cytogenet cell Gent.1983;35:2127 با اجازه ناشر .S.Karger basel)

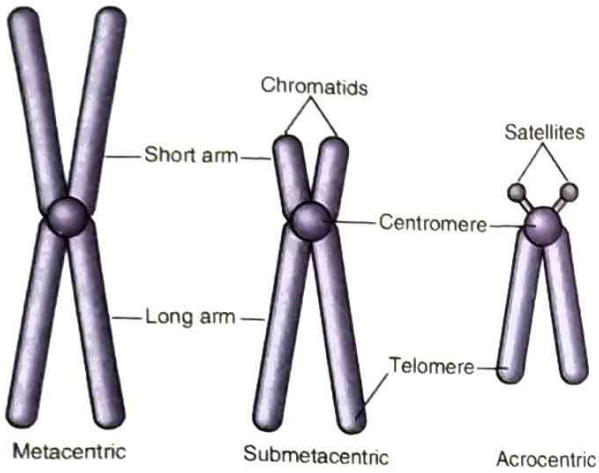
(هم‌ساخت) شناخته می‌شوند.

توسعه روش‌های نواربندی کروموزوم، شناسایی بسیار دقیق کروموزوم‌های منفرد و تشخیص ناهنجاری‌های جزئی کروموزوم‌ها را امکان‌پذیر نموده است.

این تکنیک همچنین آشکار نموده است که **کروماتین**، ترکیبی از DNA و پروتئین‌های هیستونی که کروموزوم‌ها از آن‌ها تشکیل شده اند می‌باشد و در ۲ شکل اصلی وجود دارد. **یوکروماتین‌ها** که در رنگ آمیزی به‌صورت روشن بوده و شامل ژن‌هایی که به‌طور فعالانه بیان می‌شوند، هستند. در مقابل **هتروکروماتین که به صورت تیره، رنگ می‌شوند** وبه طور عمده از DNAهای غیرفعال، فاقد بیان و تکراری ساخته شده است.

کروموزوم‌های جنسی

کروموزوم‌های X و Y، به‌علت نقش حیاتی آن‌ها در تعیین جنسیت به عنوان کروموزوم‌های جنسی شناخته می‌شوند. کروموزوم X در ابتدا به‌دلیل مبهم بودن عملکرد آن، بدین نام معرفی شد. زیرا مشخص شد که این کروموزوم در برخی از حشرات در بعضی از گامت‌ها حضور و در برخی دیگر از حشرات حضور ندارد. در این حشرات نر تنها دارای یک کروموزوم جنسی



شکل ۲-۳ ریخت‌شناسی کروموزومها کروموزوم‌ها از لحاظ موقعیت سانترومر، به صورت متاسانتریک، ساب متاسانتریک یا آکروسانتریک طبقه‌بندی می‌شوند

X ولی جنس ماده دارای دو کروموزوم جنسی X می‌باشد. در انسان‌ها و اکثر پستانداران، هر دو جنس نر و ماده، دارای دو کروموزوم جنسی هستند. XX در ماده و XY در مذکر. کروموزوم Y بسیار کوچکتر از X است و تنها حامل چند ژن با اهمیت عملکردی می‌باشند که مهم‌ترین آن‌ها ژن رمز گذاری کننده فاکتور تعیین‌کنندهٔ بیضه یا SRY می‌باشد. ژن‌های دیگر کروموزوم Y نقش مهمی در حفظ اسپرماتوژنز دارند.

در زنان هر تخمک حاوی یک کروموزوم X است در حالیکه در مردان هر اسپرم حامل یک کروموزوم X یا یک کروموزوم Y است. از آنجا که احتمال لقاح اسپرم دارای کروموزوم X یا اسپرم دارای کروموزوم Y با تخمک تقریبا یکسان است، شمار حاملگی‌های دختر و پسر تقریبا یکسان است. اگرچه نوزادان پسر کمی بیشتر از نوزادان دختر متولد می‌شوند. اما در دوره کودکی و بزرگسالی نسبت جنسیتی برابر ۱:۱ می‌باشد. فرایند تعیین جنسیت با جزئیات در فصل ۹ بررسی می‌شود.

روش‌های آنالیز کروموزوم

تا سال ۱۹۵۶ اعتقاد بر این بود که هر سلول ۴۸ کروموزوم دارد،تا هنگامی که تجیو و لوان براساس مطالعات خود، دریافتند که سلول طبیعی سوماتیکی انسان تنها ۴۶ عدد کروموزوم دارد. روش به کار رفته توسط آنها، اکنون با کمی تغییر درآزمایشگاه‌های سیتوژنتیک،به طور گسترده جهت تجزیه‌وتحلیل ترکیب کروموزومی یک فرد مورد استفاده قرار می‌گیرد وکاریوتایپ نامیده می‌شود. این اصطلاح همچنین برای توصیف یک فتومیکروگراف(تصویر برداری) از کروموزوم‌های

یک فرد که به‌صورت استاندارد چیده شده‌اند، استفاده می‌شود.

آماده‌سازی کروموزوم

از هر بافت دارای سلول‌های زنده وهسته دار که می‌تواند تقسیم شود جهت مطالعهٔ کروموزوم‌های انسانی می‌توان استفاده کرد. معمولا از لنفوسیت‌های سیستم گردش خون محیطی استفاده می‌شود، اگرچه می‌توان برای تجزیه و تحلیل کروموزومی نمونه‌ها را از پوست، مغز استخوان، پرزهای کوریونی یا سلول‌های مایع آمنیوتیک (آمنیوسیت‌ها) به‌آسانی تهیه کرد.

در مورد خون محیطی (وریدی)، یک نمونه را به حجم کمی از محیط کشت مغذی حاوی مادهٔ فیتوهماگلوتینین اضافه می‌کنند که باعث تحریک لنفوسیت‌های T به انجام عمل تقسیم می‌شود. سلول‌ها در شرایط استریل در دمای ۳۷°C برای حدود ۳ روز کشت داده شده، تاسلول‌ها تقسیم شوند. سپس به محیط کشت کلشی‌سین اضافه می‌شود. این دارو خاصیت بسیار مفیدی در جلوگیری از تشکیل رشته‌های دوک دارد. در نتیجه تقسیم سلولی را در مرحلهٔ متافاز متوقف می‌کند یعنی زمانی که کروموزوم‌ها دارای حداکثر فشردگی هستند و بنابراین به‌راحتی قابل رؤیت می‌باشند. سپس محلول نمکی هیپوتونیک اضافه شده که موجب لیزشدن سلول‌های خونی (RBC) وهمچنین منجر به گسترش کروموزوم‌ها می‌شود. سپس کروموزومها بر روی یک اسلاید تثبیت (فیکس) شده و با روشی ساده جهت انجام آنالیز، رنگ‌آمیزی می‌شوند (شکل ۴-۳).

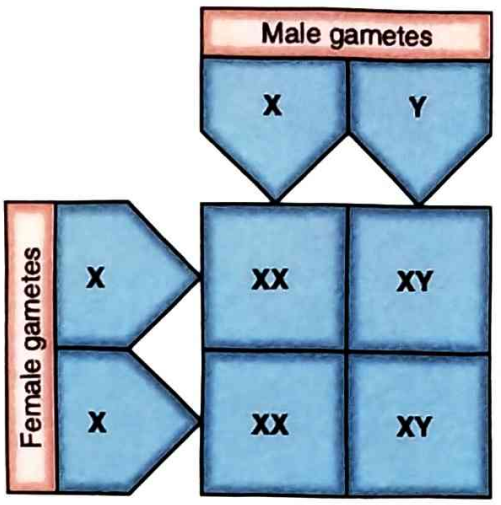
نواربندی کروموزومی

چندین روش مختلف رنگ آمیزی می‌تواند جهت شناسایی کروموزوم‌های منفرد استفاده شود اما رایج‌ترین آن‌ها نواربندی G (گیمسا) است. در این روش ابتدا کروموزوم‌ها را با تریپسین تیمار می‌کنند که پروتئین آنها دناتوره شود. سپس با یک رنگ متصل‌شونده به DNA به‌نام گیمسا، رنگ‌آمیزی انجام می‌شود. هر کروموزوم الگوی مشخص وقابل تکراری از نوارهای تیره وروشن می‌دهد. (شکل ۵-۳).

نواربندی G تجزیه و تحلیل کروموزوم، با کیفیت بالا با تقریباً حدود ۵۰۰-۴۰۰ نوار، در هر مجموعه هاپلوئیدی را ارائه می‌دهد. هر یک از این نوارها به‌طور میانگین، مطابق با kb ۸۰۰۰-۶۰۰۰ (یا به عبارتی دیگر ۶-۸ mb) می‌باشند.

تجزیه و تحلیل کاریوتایپ

الگوی نواربندی هر کروموزوم، خاص است و می‌تواند به



شکل ۳-۳ مربع پانت نشان دهنده ترکیب کروموزوم‌های جنسی درگامت‌های مذکر و مونث.

فرم یک کاریوتایپ ایده‌آل شماتیک به‌نام ایدیوگرام نمایش داده شود (شکل ۳-۶). هر جفت کروموزوم همولوگ را می‌توان به طور مستقیم زیر میکروسکوپ و یا با استفاده ازیک سیستم تهیه عکس از کروموزوم‌هاو مرتب کردن آن‌ها به شکل کاریوگرام مشاهده کرد (شکل ۳-۷).

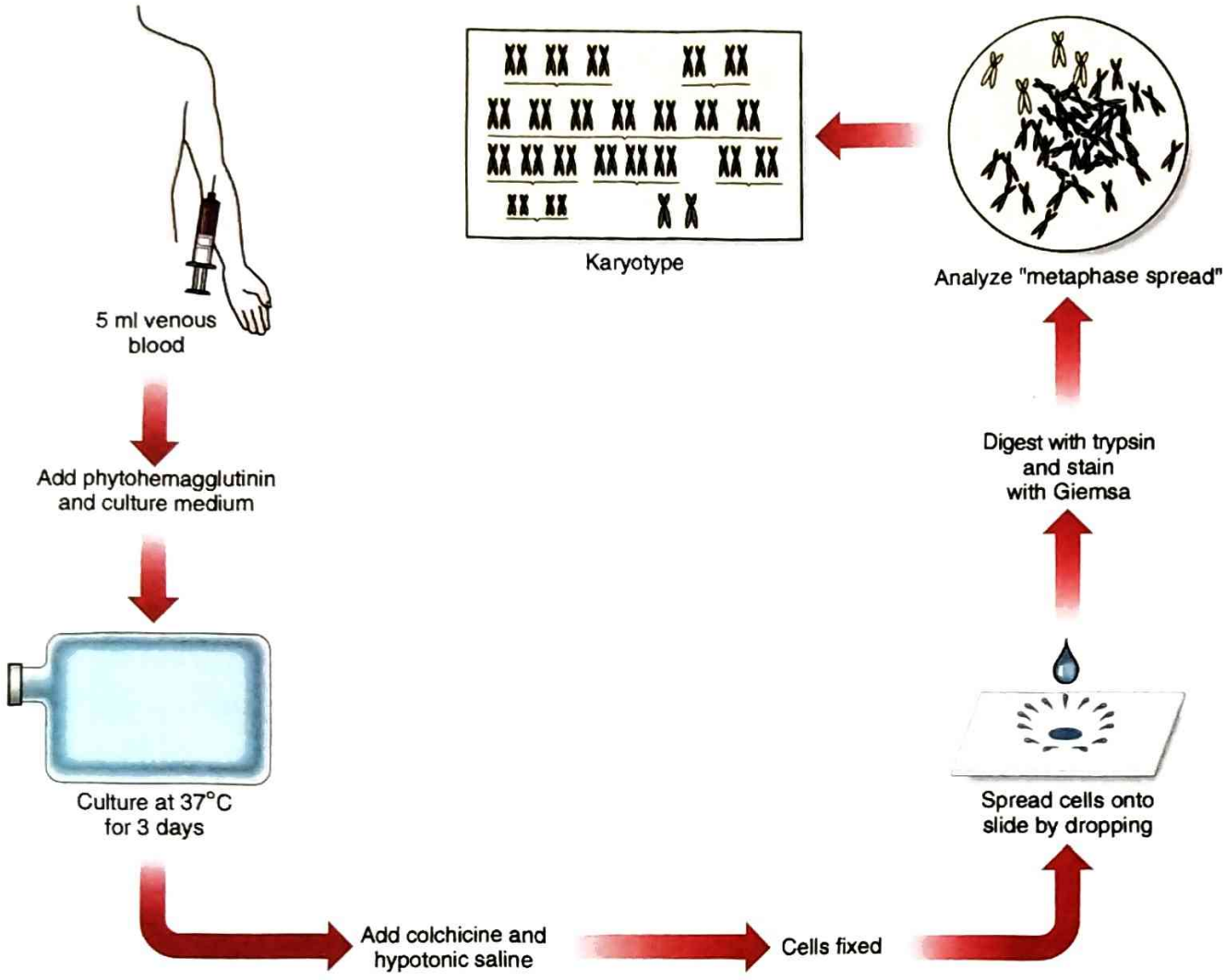
سیتوژنتیک مولکولی

هیبریدسازی فلوئورسنت درجا (FISH)

این روش براساس توانایی منحصربه‌فرد بخشی از DNA تک‌رشته‌ای (پروب) در اتصال به توالی هدف مکمل آن برروی یک کروموزوم متافازی، هسته اینترفازی یافیبرکروماتینی توسعه یافته است.در هیبریدسازی فلورسانت درجا (FISH)، پروب DNA با یک رنگ فلوئورسنت نشان‌دار می‌شود، که بعد از هیبریداسیون با نمونهٔ بیمار، امکان مشاهدهٔ ناحیه‌ای که در آن هیبریداسیون رخ داده را با استفاده از یک میکروسکوپ فلورسانت ایجاد می‌کند. FISH به‌طور گسترده‌ای برای اهداف تشخیصی بالینی در طی ۳۰ سال گذشته مورد استفاده قرار گرفته است و انواع مختلفی از پروبها وجود دارند که ممکن است در این روش به کار برده شوند.

انواع متفاوت پروب‌های FISH

پروب‌های سانترومری این پروب‌ها حاوی توالی‌های DNAی تکراری هستند که در درون و یا اطراف سانترومر یک کروموزوم خاص، یافت می‌شود. آن‌ها پروب‌های اصلی مورد استفاده برای تشخیص سریع FISH اینترفازی سندرم‌های آنیوپلوئیدی شایع (تریزومی ۱۳، ۱۸ و ۲۱) بودند که با استفاده از نمونه تشخیصی



شکل ۴-۳ مراحل آماده سازی یک کاریوتایپ

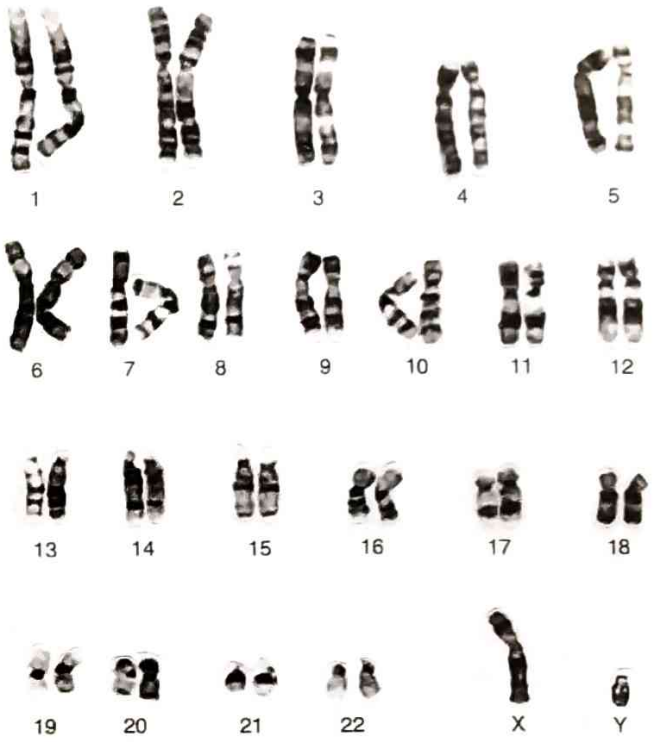
پیش از تولد پرزهای کوریونی به کار می‌برده می‌شدند تا هنگامی که این روش با QF-PCR یا واکنش زنجیره‌ای پلیمراز فلورسنت کمی جایگزین شدند.

پروب‌های توالی منحصربه‌فرد ویژهٔ کروموزومی این‌ها مخصوص یک لکوس منفرد خاص می‌باشند که می‌توانند برای شناسایی حذف‌های تحت میکروسکوپی و مضاعف شدگی‌ها (شکل ۸-۳) که باعث ایجاد سندرم‌های ریز حذفی هستند به کار برده شوند. کاربرد دیگر استفاده از پروب FISH اینترفازی برای شناسایی بیان بیش از حد HER2 در تومورهای پستان برای تشخیص بیمارانی است که احتمالا درمان با هرسپتین برای آنان سودمند است.

پروب‌های رنگ‌آمیزی کل کروموزوم این روش حاوی مخلوطی از پروب‌ها می‌باشد که از قسمت‌های متفاوت یک کروموزوم ویژه حاصل شده است هنگامی که این مخلوط پروب‌ها، همراه با هم در یک هیبریداسیون منفرد استفاده می‌شوند، تمام بخش‌های یک کروموزوم فلوئورسنت ساطع می‌کند (به عبارت دیگر کروموزوم رنگ شده است) رنگ آمیزی کروموزومی برای شناسایی بازآرایی‌های پیچیده مثل جابه‌جایی‌های ظریف (شکل ۹-۳)، و همچنین برای خاستگاه مواد کروموزومی اضافی، مثل مارکرهای کوچک یا حلقه‌های اضافی فوق‌العاده مفید می‌باشد.

نامگذاری کروموزوم‌ها

بر اساس توافق، هر بازوی کروموزومی به مناطق یا نواحی تقسیم می‌شود، و هر ناحیه نیز به نوبهٔ خود به باندهایی طبقه‌بندی می‌گردد که همیشه از محل سانترومر به بیرون شماره‌گذاری می‌شود (منظور تلومر است) (شکل ۳-۱۰). یک نقطهٔ مشخص در یک کروموزوم، با شماره کروموزوم، بازو (p یا q)، ناحیه و باند (به عنوان مثال ۱۵q۱۲)، تعیین می‌شود. گاهی کلمهٔ ناحیه حذف



شکل ۵-۳ کاریوتایپ یک مذکر طبیعی با نواربندی G

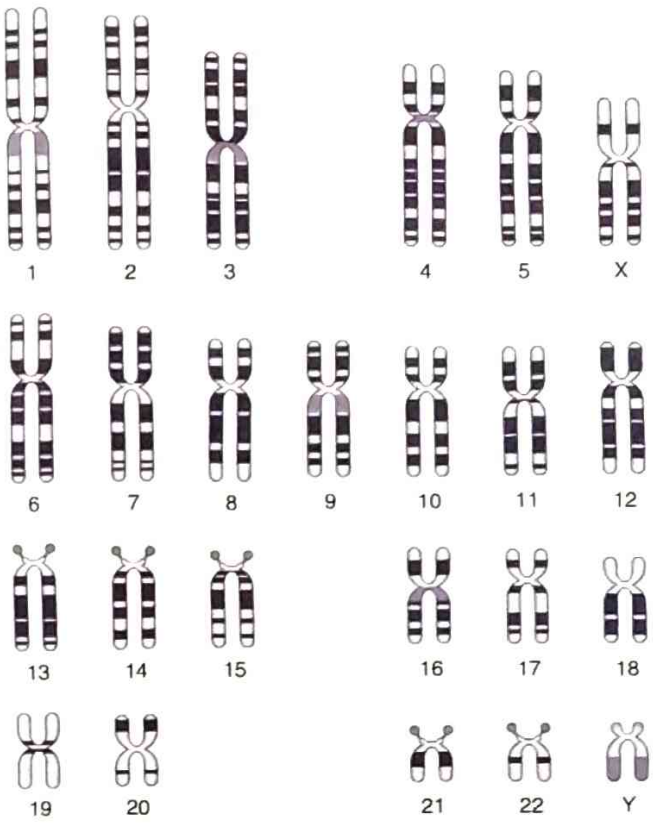
می‌شود، بنابراین 15q12 به سهولت به صورت باند ۱۲ در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ منسوب می‌شود.

برای توصیف ناهنجاری‌های کروموزومی، یک سیستم نام‌گذاری به شکل اختصاری وجود دارد (جدول ۲-۳). کاریوتایپ‌های زن و مرد طبیعی به‌ترتیب XX ۴۶ و XY ۴۶ می‌باشد. یک مردی که به سندرم داون در نتیجه تریزومی ۲۱ مبتلا می‌باشد به XY,+21 صورت ۴۷ نشان داده می‌شود. در حالی‌که یک زن مبتلا به سندرم **فریاد گربه** با حذف در بازوی کوتاه کروموزوم شمارهٔ ۵ به صورت XX,del(5p), ۴۶ نمایش داده می‌شود. یک گزارش کروموزومی به‌صورت XY,t(2;4)(p23;q25), 46 مردی را نشان می‌دهد که دارای یک جابه‌جایی دوطرفه در بازوی کوتاه کروموزوم ۲ در ناحیهٔ ۲ باند ۳ و بازوی بلند کروموزوم ۴ در ناحیهٔ ۲ باند ۵ می‌باشد.

تقسیم سلولی

میتوز

در هنگام لقاح، زیگوت انسان، از یک سلول تشکیل شده است. این سلول سریعا تقسیم شده و در نهایت منجر به ایجاد انسانی بالغ می‌شود که حدود ۱×۱۰۱۴ سلول دارد. در اغلب

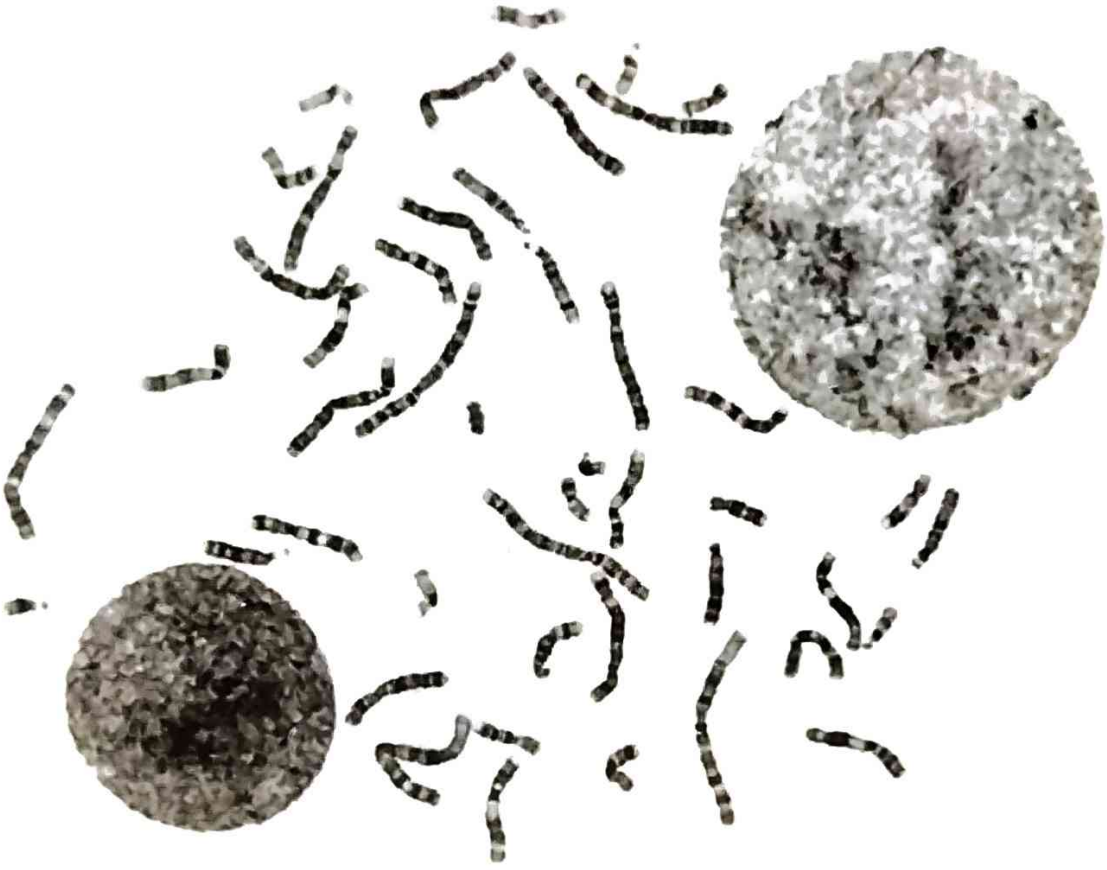


شکل ۶-۳ یک ایدیوگرام نشان دهنده الگوهای نواربندی هر یک از کروموزوم‌های منفرد با رنگ آمیزی فلوئورسنت و گیمسا آماده شده است

ارگان‌ها و بافت‌ها مانند مغز استخوان و پوست، سلول‌ها در طول زندگی، به تقسیمات خود ادامه می‌دهند. این فرآیند تقسیم سلول سوماتیک که درخلال آن هسته نیز تقسیم می‌گردد **میتوز** نامیده می‌شود. در طول تقسیم میتوز هر کروموزوم به دو کروموزوم دختری تقسیم می‌شود و در میان سلول دختری پخش می‌شود در نتیجهٔ این اتفاق، تعداد کروموزوم‌ها در هر هسته بدون تغییرباقی می‌ماند.

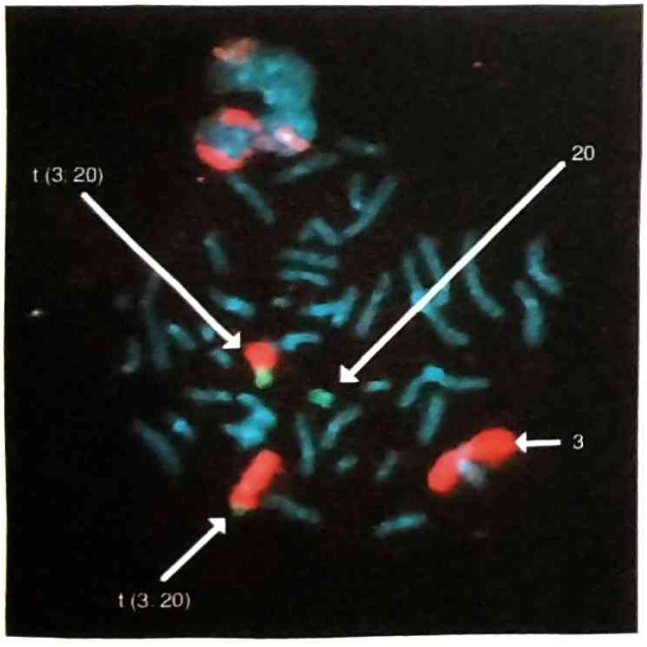
پیش از ورود سلول به میتوز، هر کروموزوم از دو کروماتید خواهری یکسان تشکیل شده است که حاصل از همانندسازی DNA در مرحلهٔ S چرخهٔ سلولی می‌باشد. میتوز فرآیندی است که طی آن هر یک از جفت کروماتیدها جدا شده و به درون سلول‌های دختری مجزا، پخش می‌شوند.

میتوز فرآیندی پیوسته می‌باشد، که معمولا بین ۱ الی ۲ ساعت طول می‌کشد. اما برای توصیف بهتر فرآیندهای دخیل در این پدیده، آن را به پنج مرحله مجزا تقسیم می‌نمائیم. این مراحل عبارتند از پروفاز-پیش‌متافاز-متافاز-آنافاز و تلوفاز (شکل ۱۱-۳).

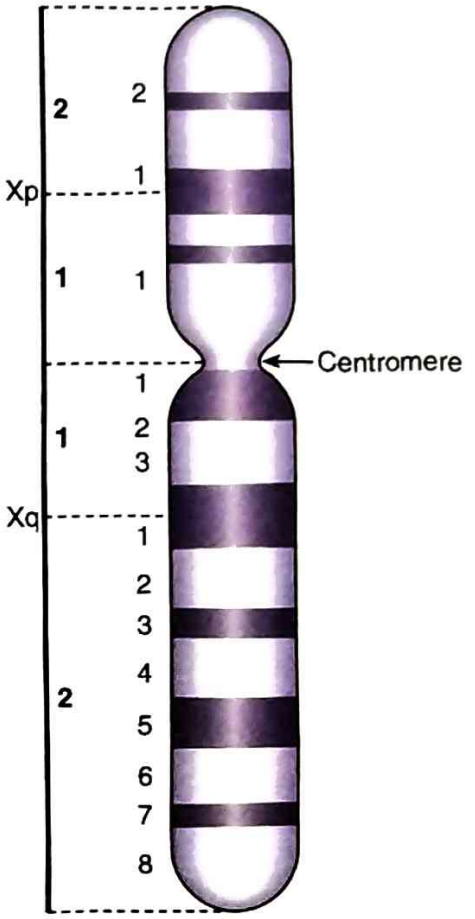


شکل ۷-۳ گستره متافازی با نواربندی G

شکل ۸-۳ تصویر متافازی پروب ناحیه ویلیامز Vysis (ELN)، باند کروموزومی ۷q۱۱,۲۳ حذف مربوط به سندرم ویلیامز را نشان می‌دهد. کروموزوم طبیعی سیگنال‌هایی برای پروب کنترل (سبز) و پروب ژن ELN (نارنجی) است، اما کروموزوم حذف شده تنها سیگنال پروب کنترل را آشکار می‌کند (با احترام از خانم سی دلمژ، آزمایشگاه ژنتیک بریستول، بیمارستان Southmead، بریستول، انگلستان.)



شکل ۹-۳ رنگ آمیزی کروموزومی که جابجایی متقابل را در کروموزوم‌های ۳ (قرمز) و ۲۰ (سبز) نشان می‌دهد



شکل ۱۰-۳ یک کروموزوم x با نمایش بازوهای کوتاه و بلند که هر یک به نواحی و نوارهایی تقسیم شده اند

جدول ۲-۳ نمادهای مورد استفاده در توصیف کاریوتایپ

نماد	توضیح	مثال
p	بازوی کوتاه	
q	بازوی بلند	
Cen	سانترومر	
del	حذف	46,xx,del(1)(q21)
Dup	مضاعف شدگی	46,XY,dup(13)(q14)
Fra	جایگاه شکستگی	
i	ایزوکروموزوم	46,x,i(xq)
Inv	واژگونی	(p12,q12)
Ish	هیبریدسازی درجا	
r	حلقه	46xx,r(21)
t	جابه جایی (ترانسلوکاسیون)	46,XY,t(2;4)
ter	انتهایی یا پایانی	انتهای بازوی کروموزومی مثل pter یا qter
/	موزائیسم	46,XY47,XXY
+ یا −	گاهی اوقات در متن بعد از بازوی کروموزومی قید می‌شود که به معنای افزایش یا کاهش بخشی از آن کروموزوم است	46,XX5p-

پروفاز

در مرحله اولیه پروفاز، کروموزوم‌ها متراکم می‌شوند و تشکیل دوک میتوزی آغازمی شود. در هر سلول دو سانتریول ایجاد می‌شود. همزمان با حرکت سانتریول‌هابه سمت قطب‌های مخالف سلول، میکروتوبول‌ها نیز بین آن‌ها شکل می‌گیرند.

پرومتافاز (پیش‌متافاز)

در مرحله پرومتافاز، غشای هسته شروع به متلاشی شدن می‌کند در نتیجه به کروموزوم‌ها امکان پخش شدن در سلول را می‌دهد. هر کروموزوم از ناحیه سانترومر خود، به دوک میتوزی از جنس میکروتوبول، متصل می‌گردد.

متافاز

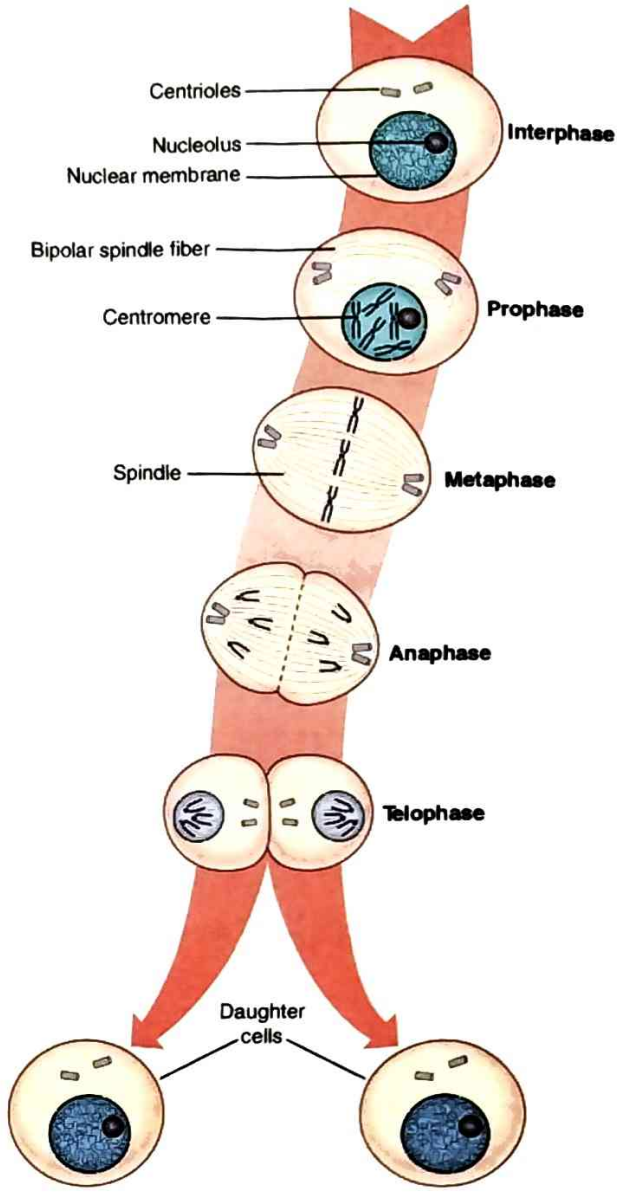
در مرحله متافاز، کروموزوم‌ها دریک ردیف یا سطح استوایی سلول قرار می‌گیرند. و هر کروموزوم به واسطه‌ی سانتریول خود به دوک میکروتوبولی متصل می‌شود و دوک بالغ شکل می‌گیرد. در این مرحله کروموزوم‌ها دارای حداکثر فشردگی بوده و بنابراین به راحتی قابل مشاهده می‌باشند. هر کروموزوم از نظر شکل شبیه حرف x می‌باشد زیرا کروماتیدهای هرکروموزوم به صورت طولی از هم جدا شده اند اما تا زمانیکه هنوز تفکیک نشده باشند از محل سانترومر به‌هم متصل باقی مانده‌اند.

آنافاز

در مرحله آنافاز، سانترومر هر کروموزوم، از طول تقسیم می‌شود در نتیجه دو کروماتید خواهری از هم جدا می‌شوند و هر کدام به قطب‌های مخالف سلول کشیده می‌شوند.

تلوفاز

در تلوفاز، کروماتیدها، که اکنون کروموزوم مستقل واجد یک مارپیچ دورشته‌ای منفرد هستند، به‌طور کامل از هم جدا شده و دو گروه کروموزوم‌های دختری، هر کدام در یک غشای هسته‌ای جدید، قرار می‌گیرند. در این مرحله سیتوپلاسم سلولی نیز تقسیم می‌شود (سیتوکینز) و در نتیجه دو سلول دختری جدید که هر کدام حاوی یک ست کامل کروموزومی دیپلوئید می‌باشند، تشکیل می‌شود.

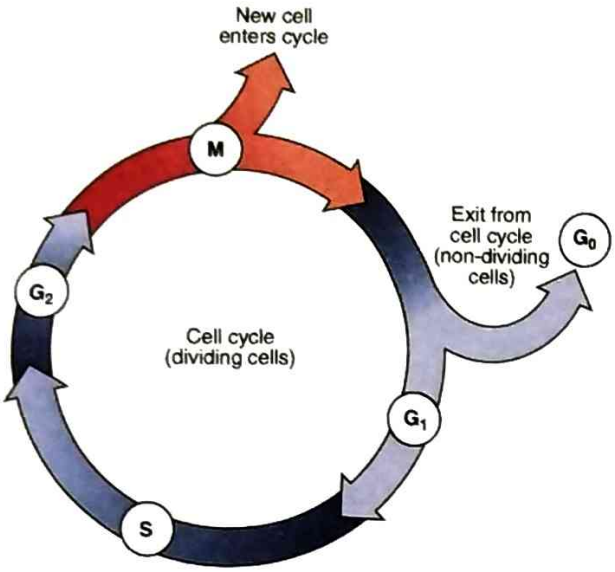


شکل ۱۱-۳: نمایی از مراحل تقسیم میتوز

چرخهٔ سلولی

فاصلهٔ بین میتوزهای متوالی، اینترفاز چرخه سلولی نامیده می‌شود (شکل ۱۲-۳). این مرحله در تقسیم سریع سلولی بین ۲۴-۱۶ ساعت طول می‌کشد. اینترفاز با فاز G1 (فاصله= gap=G) شروع می‌شود که در آن کروموزوم‌ها نازک و طویل هستند. این فاز از چرخه سلولی از نظر مدت زمان، بسیار متغیر است و عامل تنوع زمانی در بین جمعیت‌های مختلف سلولی می‌باشد. سلول‌هایی که تقسیم در آنها متوقف شده است مانند نورون‌ها معمولاً در این مرحله متوقف شده و عنوان شده است که وارد مرحله غیرچرخه‌ای که به عنوان G0 شناخته شده، می‌شوند.

به دنبال فاز G1، مرحلهٔ S رخ می‌دهد (سنتز =S) که در آن DNA همانندسازی می‌کند و کروماتین هر کروموزوم تکثیر



شکل ۱۲-۳: مراحل چرخه سلول G1 و G2 اولین و دومین مرحله استراحت در اینترفاز می‌باشند. S مرحله همانند سازی DNA است و M میتوز است

می‌شود. این امر منجربه تشکیل دو کروماتید می‌شود که هرکروموزوم شکلی شبیه X را نشان می‌دهد.

فرآیند همانندسازی معمولاً در نقاط متعددی بر روی کروموزوم شروع می‌شود (فصل ۲). همانندسازی جفت کروموزوم‌های همولوگ معمولاً به‌صورت هماهنگ، رخ می‌دهد با این حال همواره همانندسازی یکی از کروموزوم‌های X، با تأخیر صورت می‌گیرد (فصل ۹). این کروموزوم X، غیرفعال می‌باشد که کروماتین جنسی یا به اصطلاح جسم بار barr body را تشکیل می‌دهد، که می‌توان طی اینترفاز در سلول‌های سوماتیک فرد مؤنث مشاهده کرد. مطالعه این کروموزوم یک روش نامطلوب برای تعیین جنسیت بود که با آنالیز سلول‌های بدست آمده از نمونه‌های موکوس دهانی-اسمیر دهانی انجام می‌شد. اینترفاز طی فازنسبتا کوتاه G2 تکمیل می‌شود و در آن کروموزوم‌ها شروع به متراکم شدن می‌کنند تا برای تقسیم میتوز بعدی آماده شوند.

میوز

میوز فرآیند تقسیم هسته می‌باشد که در طی آخرین مرحله تشکیل گامت اتفاق می‌افتد. میوز با میتوز از سه جهت تفاوت اساسی دارد.

۱. میتوز موجب می‌شود که هر سلول دختری، دارای یک مجموعه کروموزومی دیپلوئید کامل (۴۶) باشد اما در میوز تعداد کروموزوم‌های دیپلوئید نصف می‌شود به طوری که هر گامت بالغ، یک مجموعه هاپلوئید ۲۳ کروموزومی را دریافت می‌کند.

۲. میتوز، در سلول‌های سوماتیکی و همچنین در طول تقسیمات اولیه سلولی در هنگام تشکیل گامت‌ها، رخ می‌دهد اما میوز فقط در تقسیم پایانی گامتها و جهت بلوغ آنها، انجام می‌شود.

۳. میتوز به صورت یک فرایند تک مرحله‌ای رخ می‌دهد اما میوز را می‌توان به عنوان دو تقسیم سلولی به نام‌های میوز I و II در نظر گرفت که در هر کدام از مراحل همانند میتوز شامل مراحل پروفاز، متافاز، آنافاز و تلوفاز، است (شکل ۳-۱۳).

میوز I

گاهی به این نوع تقسیم، تقسیم کاهشی، می‌گویند زیرا در اولین تقسیم میوز تعداد کروموزوم‌ها نصف می‌شود.

پروفاز I در این مرحله کروموزوم‌هایی که وجود دارند از نظر طولی، به شکل دو کروماتیدی هستند که از ناحیه سانترومر به‌هم متصل می‌باشند. در کروموزوم‌های همولوگ به‌جز کروموزوم‌های X و Y در میوز مردان بین کروماتیدهای غیرخواهری؛ یعنی بین کروماتیدهای هر یک از جفت کروموزوم همولوگ، تبادل قطعات اتفاق می‌افتد. این تبادل قطعات همولوگ بین کروماتیدها، در نتیجه فرآیندی تحت عنوان **کراسینگ اور** یا **نوترکیبی** رخ می‌دهد. اهمیت کراسینگ‌اور، در آنالیز پیوستگی و محاسبهٔ خطر در فصل‌های بعد بررسی می‌شود. (فصل ۷).

در طی پروفاز I در فرد مذکر، جفت شدن بین بخش‌های هومولوگ کروموزوم‌های X و Y در نوک بازوهای کوتاه آنها رخ می‌دهد که این مناطق از هرکروموزوم به مناطق شبه آتوزومی pseduautosomal نامیده می‌شود (فصل ۶). مرحلهٔ پروفاز میوز I نسبتاً طولانی است و به ۵ زیر مرحله تقسیم می‌گردد.

لپتوتن در این مرحله کروموزوم‌ها هنگامی که شروع به متراکم شدن می‌کنند، قابل مشاهده می‌شوند.

زیگوتن کروموزوم‌های همولوگ مستقیما به واسطه فرایندی به نام سیناپس در مقابل هم ردیف می‌شوند و در نقاط متعددی کروموزوم‌ها در طول یکدیگر توسط ساختارهای رشته‌ای تحت عنوان کمپلکس **سیناپتونمال** به یکدیگر متصل می‌شوند.

پاکی‌تن هر جفت از کروموزوم‌های همولوگ به‌نام **بی‌والانت** Bivalant به‌طور محکم به یکدیگر فشرده می‌شوند. کراسینگ اور نیز رخ می‌دهد که در طی آن در بین کروماتیدها نواحی همولوگ DNA، مبادله می‌شوند.

دیپلوتن در این مرحله، شروع جدا شدن کروموزوم‌های همولوگ نوترکیب از یکدیگر اتفاق می‌افتد اما در نقاطی که کراسینگ‌اور روی داده متصل باقی می‌ماند. این نقاط به عنوان **کیاسما** شناخته می‌شوند. به‌طور متوسط کروموزوم‌های کوچک، متوسط و بزرگ به ترتیب دارای یک، دو و سه کیاسماتا هستند ودر مجموع در هر میوز و در هر گامت، ۴۰ رویداد نوترکیبی رخ می‌دهد.

دیاکینز همزمان با نزدیک شدن کروموزومها به حداکثر فشردگی خود، جداسازی جفت کروموزوم‌های همولوگ، از یکدیگر،ادامه می‌یابد.

متافاز I غشای هسته‌ای ناپدید می‌شودو کروموزوم‌هادر سطح استوایی سلول، جایی که به دوک متصل‌اند، قرار می‌گیرند. مانند متافاز میتوز

آنافاز I کروموزوم‌ها، از هم جدا شده و با انقباض دوک به سمت قطب‌های مخالف سلولی کشیده می‌شوند.

تلوفاز I هر مجموعه از کروموزوم‌های هاپلوئید کاملا از هم جداشده و به سمت دو قطب مخالف سلولی می‌روند و دو گامت دختری به نام اسپرماتوسیت یا اووسیت ثانویه شکل می‌گیرد.

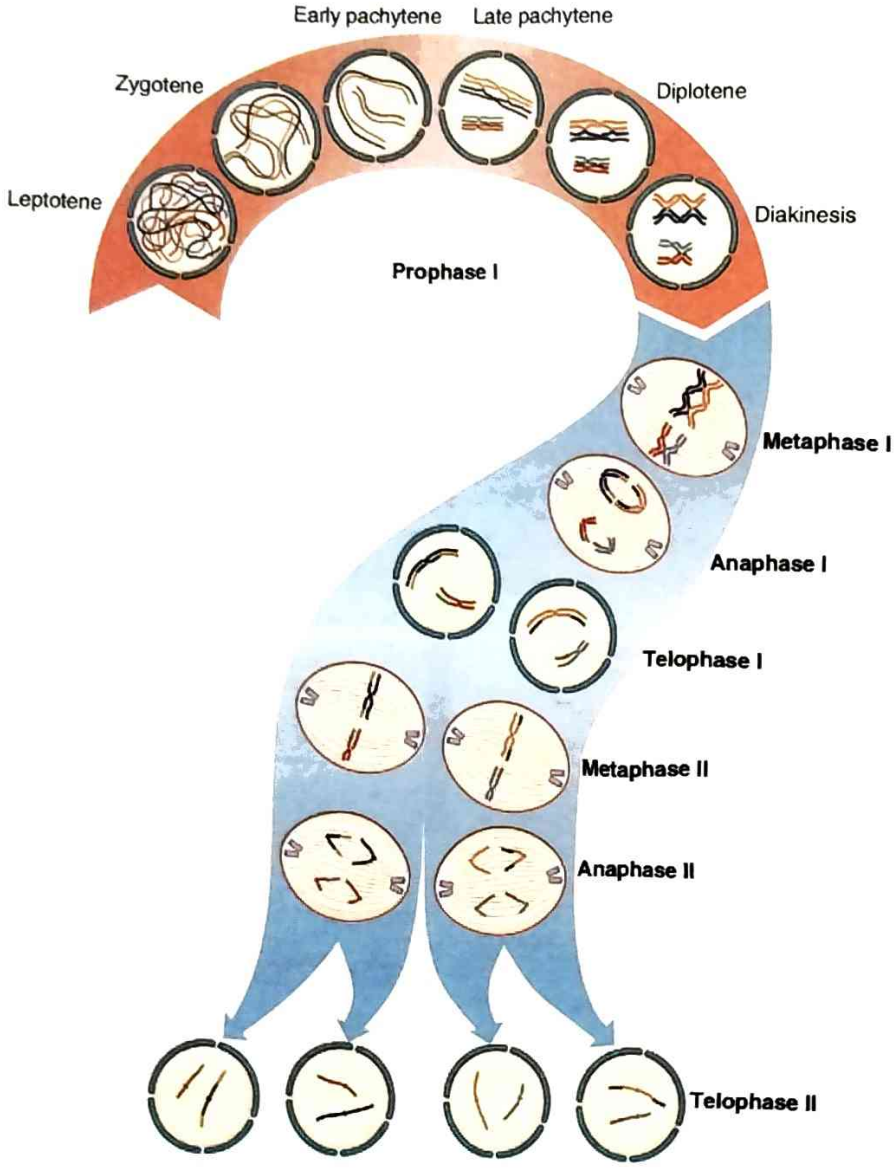
میوز II این تقسیم، اساساً مشابه یک تقسیم معمولی میتوز است. هر کروموزوم که به صورت یک جفت کروماتید می‌باشد، در طول سطح استوایی سلول قرار می‌گیرد و سپس به‌صورت طولی جدا می‌شود که در نتیجه دو گامت دختری جدید با نام‌های اسپرماتید و یا تخمک، تشکیل می‌شود.

نتایج میوز

هنگامی که از لحاظ تولیدمثل و بقای گونه‌ها مورد توجه قرار گرفته می‌شود میوز دو هدف عمده را فراهم می‌کند. اول این‌که نصف شدن تعداد کروموزوم‌های دیپلوئیدی را تسهیل می‌کند و از این رو هر زاده نصف مجموعه کروموزومی خود را از هریک از والدین دریافت می‌کند. و دوم این‌که این تقسیم پتانسیل فوق‌العاده‌ای برای تنوع ژنتیکی دارد. این امر با ۲ شیوه حاصل می‌شود:

۱. زمانی که بی‌والانت‌ها در خلال پروفازمیوز I از هم جدا وبه طور مستقل از هم عمل می‌نمایند. این رخداد با قانون سوم مندل سازگار است (فصل ۱)، در نتیجه هر گامت مجموعه‌ای انتخابی از کروموزوم‌های والدی را می‌گیرد. احتمال این‌که هر دو گامت از یک فرد از نظر کروموزوم دقیقا مشابه باشد یک در 2^{23} یا حدود یک در ۸ میلیون است.

۲. در نتیجه کراسینگ اور، هر کروماتید معمولاً حاوی نسبت‌هایی از DNA مشتق شده از کروموزوم‌های همولوگ هر دو والد خود خواهد بود. یک کروموزوم بزرگ به‌طور معمول، دارای سه یا چند قطعهٔ متناوب با منشاء والدی مختلف می‌باشد.



شکل ۱۳-۳ مراحل میوز.

بنابراین احتمال این‌که هریک از دو گامت دارای ژنوم یکسانی باشند بسیار اندک خواهد بود. این نوع پراکندگی DNA به درون گامت‌های متفاوت، گاهی به‌عنوان **برخوردن یا تلاطم ژنی** (gene shuffling) نامیده می‌شود.

گامتوژنز

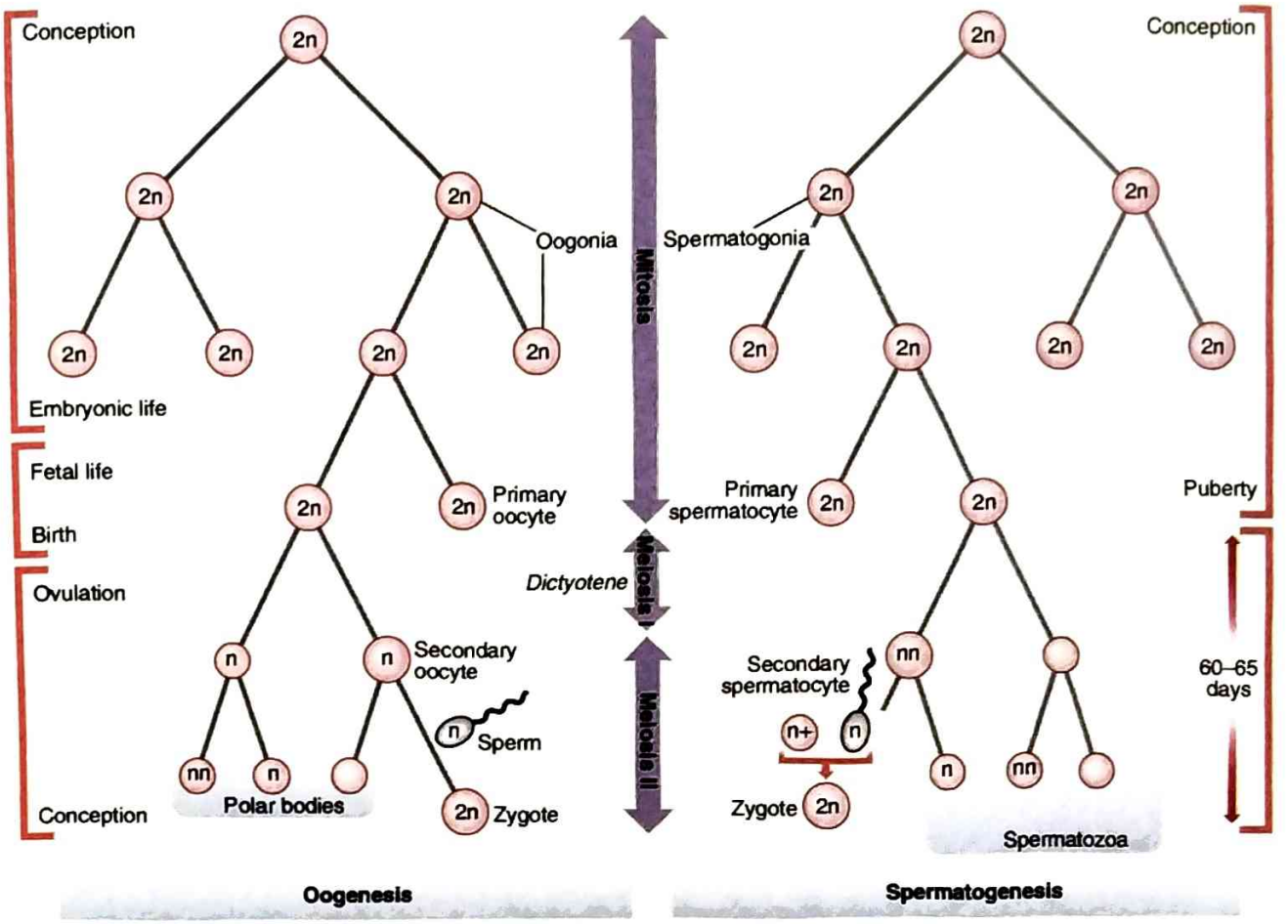
فرآیند گامتوژنز، تفاوت‌های اساسی در مردان و زنان نشان می‌دهد (جدول ۳-۳) و درصورت بروز خطا در مراحل گامتوژنز، پیامد بالینی کاملاً واضح و مشخصی ایجاد می‌شود.

تخمک‌زایی یا اووژنز

تخمک‌های بالغ، توسط یک‌سری مراحل پیچیده و حدواسط از اووگونی‌ها ایجاد می‌شوند. اووگونی‌ها، خود نیز از سلول‌های زایشی اولیه، طی فرآیندی، شامل ۳۰-۲۰ تقسیم میتوز که در

جدول ۳-۳ **تفاوت در گامتوژنز در مردان و زنان**

	مردان	زنان
آغاز	بلوغ	اوائل زندگی رویایی
مدت	۶۵-۶۰ روز	۵۰-۱۰ سال
تعداد میوزها در تشکیل گامت‌ها	۵۰۰-۳۰	۳۰-۲۰
تولید گامت در هر میوز	۴ اسپرماتید	۱ تخمک +۳ جسم قطبی
تعداد گامت‌ها	۲۰۰-۱۰۰ میلیون	۱ تخمک در هر چرخه قاعدگی



شکل ۱۴-۳- مراحل اسپرماتوژنز و اووژنز. n= عدد هاپلوئید می‌باشد

چند ماه ابتدایی دوره رویانی رخ می‌دهد، منشاء می‌گیرند. با کامل شـــدن مراحل رویانی، در ماه سوم زندگی درون رحمی، اووگونی شـــروع به بلوغ به صورت اووسیت‌های اولیه کرده و وارد تقسیم میوز می‌شـــوند. در هنگام تولد، تمامی اووســـیت‌های اولیه وارد مرحلـــه توقف بلوغ به‌نام دیکتیوتن dictyotene شـــده، تا هنگام تخمک‌گذاری که میوز I تکمیل، و یک اووســـیت ثانویه شـــکل بگیرد، در این مرحله می‌مانند. این سلول‌ها بیشترین سیتوپلاسم را دریافت می‌کنند. ســـلول دختری دیگر در نتیجه اولین تقسیم میوز، به‌طور عمده شـــامل یک هسته می‌باشد و به عنوان جسم قطبی شناخته می‌شود. سپس میوز II آغاز می‌گردد که در آن لقاح می‌تواند رخ دهد. نتیجه دومین تقســـیم میوز تشکیل یک جسم قطبی دیگر می‌باشد (شکل ۱۴-۳).

این احتمال وجود دارد که فاصلهٔ بســـیار طولانی بین شروع اولین میوز و تکمیل آن یعنی تا ۵۰ ســـال یا بیشـــتر وجود داشته باشـــد. که علت، افزایـــش بروز ناهنجاری‌هـــای کروموزومی در فرزندان مادران مســـن ترنیز می‌باشد. اثرات تجمعی (ساییدگی و پارگی) براووسیت اولیه طی فاز دیکتیوتن احتمالابه مکانیسم‌های تشـــکیل و ترمیم دوک، آســـیب رســـانده و موجب عدم تفکیک صحیح کروموزومی (non-disjunction) می‌شود (فصل ۲).

اسپرماتوژنز

درمقابل، اسپرماتوژنز یک فرآیند نسبتاً سریع و بامدت زمان میانگین ۶۵-۶۰ روز می‌باشـــد. در هنگام بلوغ، اسپرماتوگونی‌ها که قبلاً بـــه‌طور تقریبی حدود ۳۰ تقسیم میتـــوزی را گذرانده‌اند، شروع به بالغ شدن به صورت اسپرماتوسیت‌های اولیه کرده و وارد میوز I شده و به‌صورت اسپرماتوسیت‌های ثانویهٔ هاپلوئیدی ظهور می‌یابند. سپس این سلول ها، دومین تقسیم میوزرا برای تشکیل اســـپرماتید انجام می‌دهند ســـپس این‌ها بدون تقسیم سلولی، به اسپرماتوزوئیدهای بالغ (اسپرماتوزوا) تبدیل می‌شوند. در هر انزال، بین ۲۰۰-۱۰۰ میلیون اسپرماتوزوئید بالغ وجود دارد.

اســـپرماتوژنز یک روند پیوســـته است و شـــامل تقسیمات میتوزی زیادی حدود ۲۵-۲۰ تقســـیم در هر ســـال می‌باشد در نتیجه اســـپرم‌های بالغ تولید شده از یک مرد ۵۰ ساله یا مسن‌تر به خوبی قادر اســـت صدها تقســـیم میتوز را پشت‌سر می‌گذارد.

تاثیر سن پدر روی جهش‌های غالب جدید، به این مفهوم است که بسیاری از جهش‌ها به‌عنوان خطای تکثیر DNA در ضمن میتوز اتفاق می‌افتد.

ناهنجاری‌های کروموزومی

بیماری‌های خاصی که به‌علت ناهنجاری‌های کروموزومی ایجاد می‌شوند، در فصل ۱۷ مورد بررسی واقع شده‌اند و در این بخش به بررسی انواع متفاوت ناهنجاری‌ها که ممکن است رخ دهد، پرداخته می‌شود. این نوع ناهنجاری‌ها را می‌توان به انواع ناهنجاری‌های تعدادی[1] و ناهنجاری‌های ساختاری[2]، گروه سومی نیز شامل ترکیبات متفاوت کروموزومی در دو یا تعداد بیشتری از رده سلولی تقسیم کرد (کادر ۱-۳).

ناهنجاری‌های تعدادی

ناهنجاری‌های تعدادی شامل کاهش و یا افزایش یک یا چند کروموزوم می‌باشد که به‌نام آنیوپلوئیدی[3] شناخته می‌شود. یا اضافه شدن یک یا چند مجموعه هاپلوئیدی کروموزومی می‌باشد،که به آن پلی‌پلوئیدی[4] گویند. از دست دادن یک کروموزوم منفرد منجر به مونوزومی[5] می‌گردد، و اضافه شدن یک یا دو کروموزوم همولوگ به ترتیب به عنوان تریزومی[6] یا تترازومی[7] در نظر گرفته می‌شود.

تریزومی

وجود یک کروموزوم اضافی را تریزومی یا سه‌تایی می‌نامند. علت اکثر موارد سندرم داون، حضور یک کروموزوم ۲۱ اضافی می‌باشد (تریزومی ۲۱)، از این رو سندرم داون اغلب تحت عنوان تریزومی ۲۱ شناخته می‌شود. سایر تریزومی‌های اتوزومی که با بقاء تا زمان تولد سازگارند عبارتند از سندرم پاتائو (تریزومی ۱۳) و سندرم ادوارد (تریزومی ۱۸) (فصل ۱۷) می‌باشند. اکثر موارد سایر تریزومی‌های آتوزومال منجر به سقط جنین در اوایل حاملگی می‌شود، یک یافته رایج در سقط‌های خود به خودی سه ماهه اول تریزومی ۱۶ می‌باشد. حضور یک کروموزوم جنسی اضافی (X یا Y) فقط دارای اثرات فنوتیپی خفیفی است (فصل ۹).

1- numerical
2- structural
3- Aneuploidy
4- polyploidy
5- monosomy
6- trisomy
7- tetrasomy

کادر ۱-۳ انواع ناهنجاری‌های کروموزومی

تعدادی
آنیوپلوئیدی
منوزومی
تریزومی
تتراپلوئیدی
پلی پلوئیدی
تریپلوئیدی
تتراپلوئیدی

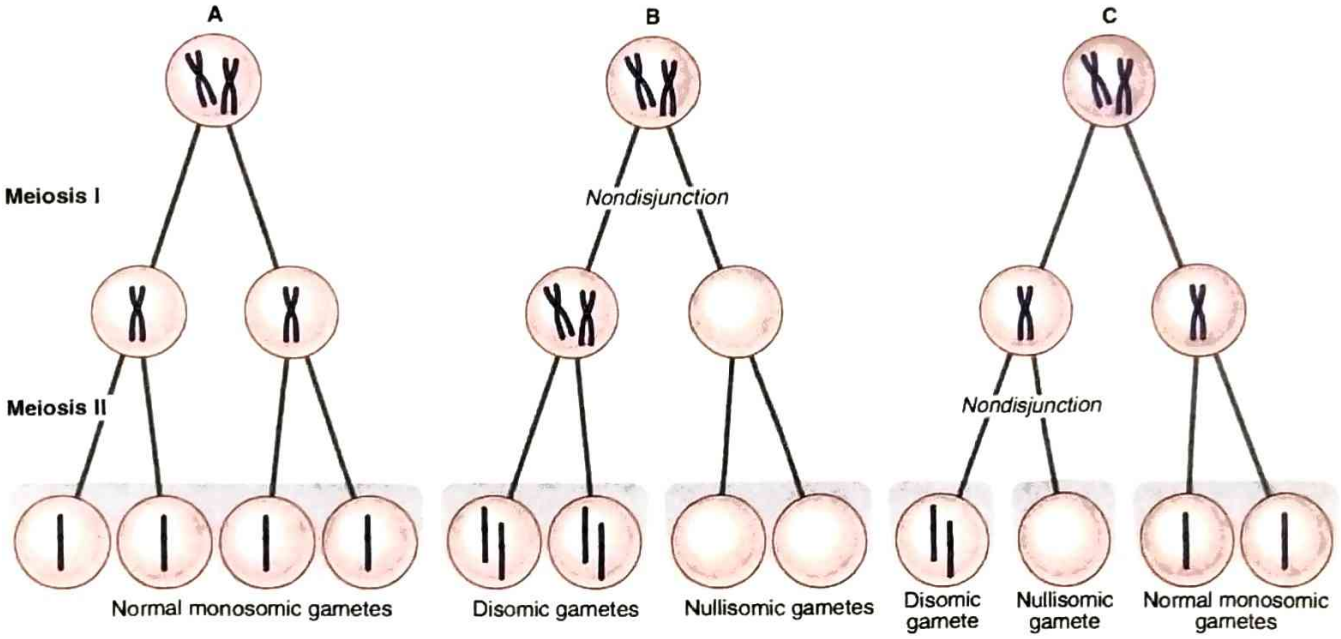
ساختاری
جابه جایی
دوطرفه
رابرت سونین
حذف‌ها
درج‌ها
واژگونی‌ها
پاراسانتریک
پری سانتریک
حلقه‌ها
ایزوکروموزوم ها

رده سلولی مختلف (میکسوپلوئیدی)
موزائیسم
کایمریسم

تریزومی ۲۱ معمولاً به علت نقص در جدایی یکی از جفت کروموزوم‌های همولوگ در آنافاز مادری میوز I رخ می‌دهد این نقص در جداسازی بی‌والانت‌ها، عدم تفکیک[8] نام دارد. به ندرت تریزومی‌ها در اثر عدم تفکیک در میوز II ممکن است اتفاق بیفتد که علت آن نقص در تفکیک کروماتیدهای خواهری از هم می‌باشد. در هر صورت، گامت دو کروموزوم همولوگ (دیزومی) را دریافت می‌کند و در صورت لقاح، یک حاملگی تریزومی ایجاد می‌شود (شکل ۱۵-۳).

منشاء عدم تفکیک پیامدهای عدم جدایی در میوز I و میوز II در کروموزوم‌های موجود در گامت، متفاوت است. یک خطا در میوز I به گامتی منجر می‌شود که دارای هر دو همولوگ متعلق به یک جفت کروموزوم است در مقابل، عدم تفکیک در میوز II سبب می‌شود گامتی با دو نسخه از یکی از همولوگ‌های یک جفت کروموزوم تشکیل شود. مطالعات انجام شده با استفاده از مارکرهای DNA نشان داده اند که اکثر کودکان مبتلا به

8- non-disjunction



شکل ۱۵-۳ جدایی یک جفت منفرد از کروموزوم در میوز :A میوز طبیعی :B عدم تفکیک (جدایی) در میوز I و :Cعدم تفکیک(جدایی) در میوز II.

تریزومی اتوزومی، کروموزوم اضافی خود را در نتیجه عدم تفکیک صحیح کروموزومی، در طی یکی از تقسیمات میوزی مادری، کسب کرده‌اند (جدول ۴-۳). عدم تفکیک می‌تواند در اوایل تقسیم میتوز در زیگوت در حال رشد، رخ دهد، که موجب حضور دو یا چند ردهٔ سلولی، مختلف می‌شود به این پدیده موزائیسم (mosaicism) گویند.

علت عدم جدایی علت عدم تفکیک نامشخص می‌باشد، اما مطلوب ترین توضیح مربوط به اثر سن مادر روی اووسیت‌های اولیه‌ای می‌باشد که می‌توانند تا بیش از ۵۰ سال، در حالت بی‌تحرک، معلق باقی بمانند (فصل ۳). براساس مدارک موجود، بین افزایش سن مادر و افزایش میزان بروز سندرم‌های داون در بین فرزندان، ارتباط وجود دارد (جدول ۱۷-۴ فصل ۱۷ را ببینید). تاثیر سن مادر، بر روی تریزومی‌های ۱۳ و ۱۸ نشان داده شده است.

مشخص نیست که چگونه و یا چرا افزایش سن مادری، عدم تفکیک کروموزومی را مستعد می‌کند. اگرچه تحقیقات نشان می‌دهد که فقدان نوترکیبی در پروفاز میوز I زمینه رابرای عدم تفکیک بعدی را مستعد می‌سازد. این تعجب آور نیست زیرا کیاسماتا که بعد از نوترکیبی شکل می‌گیرند، مسئول نگهداری جفت کروموزوم‌های همولوگ در کنار هم می‌باشند تا زمانی که در دیاکینز از هم تفکیک شوند. بنابراین عدم شکل گیری کیاسماتا، به هر جفت همولوگ امکان جدا شدن زود هنگام را می‌دهد و سپس به‌طور تصادفی در سلول‌های دختری جدا می‌شوند. نوترکیبی در زنان قبل از تولد اتفاق

جدول ٤- ۳ منشأ والدینی خطای میوزی که منجر به آنیوپلوئیدی شده است

ناهنجاری کروموزومی	(%) پدری	(%)مادری
تریزومی ۱۳	۱۵	۸۵
تریزومی ۱۸	۱۰	۹۰
تریزومی	۵	۹۵
۴۵،X	۸۰	۲۰
۴۷،XXX	۵	۹۵
۴۷،XXY	۴۵	۵۵
۴۷ ،XXY	۱۰۰	۰

می‌افتد اما عدم تفکیک در هر زمان بین ۵۰-۱۵ سال پس از آن رخ می‌دهد. این نشان می‌کند که حداقل دو فاکتور در ایجاد عدم جدایی، دخیل باشند: فقدان نوترکیبی بین کروموزوم‌های همولوگ در تخمدان جنین و ناهنجاری در شکل‌گیری رشته‌های دوک بعد از چندین سال.

مونوزومی

فقدان یک کروموزوم واحد را مونوزومی می‌نامند. مونوزومی برای یک اتوزوم تقریباً همیشه کشنده است. فقدان کروموزوم X یا Y موجب ایجاد کاریوتایپ ۴۵، X می‌شود و باعث ایجاد سندرم ترنر می‌شود (فصل ۱۷). همانند تریزومی، مونوزومی نیز در اثر عدم تفکیک صحیح درمیوز، رخ می‌دهد. چنانچه یک گامت

دو نسخه از یک کروموزوم همولوگ را دریافت کند (**دیزومی**)، گامت دختری دیگر فاقد نسخه ایی از همان کروموزوم می‌باشد (**نولی‌زومی**). مونوزومی همچنین می‌تواند در اثر، از دست رفتن یک کروموزوم هنگام حرکت به قطبین سلول در در آنافاز نیز ناشی شود. این پدیده را تاخیر آنافازی[1] گویند.

پلی‌پلوئیدی *poly ploidy*

سلول‌های پلی‌پلوئیدی حاوی چندین مجموعه هاپلوئیدی از کروموزوم‌ها می‌باشند. مانند حضور ۶۹ کروموزوم در **تریپلوئیدی** و ۹۲ کروموزوم در **تتراپلوئیدی**. در انسان در اغلب موارد حاصل از سقط‌های خودبه خودی، تریپلوئیدی مشاهده می‌شود، اما تا اواسط حاملگی به ندرت بقا رخ می‌دهد. تنها تعداد کمی تریپلوئیدی زنده گزارش شده است ولی همه آن‌ها کمی پس از تولد فوت کرده اند.

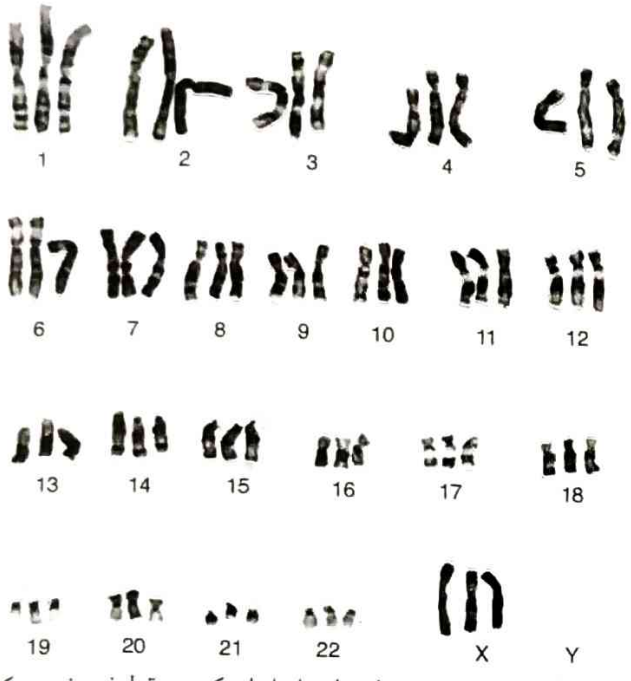
تریپلوئیدی می‌تواند در اثر نارسایی در تقسیم میوز دربلوغ یک تخمک یا اسپرم، رخ دهد که به عنوان مثال منجر به بقای جسم قطبی یا تشکیل اسپرم دیپلوئید می‌شود. اگر تریپلوئیدی در اثر لقاح یک تخمک با دو اسپرم ایجاد شود، این حالت تحت عنوان **دی‌اسپرمی** dispermy شناخته می‌شود. در صورتیکه تریپلوئیدی ناشی از حضور یک مجموعه کروموزوم اضافی پدری باشد (به مفهوم آنکه منشاء کروموزوم تخم فقط پدر باشد م)، جفت معمولا متورم می‌شود، که به آن تغییرات هیداتیدیفرم گویند، (فصل ۹).

درمقابل، هنگامی که منشا تریپلوئیدی از مجموعه کروموزوم‌های اضافی مادری باشد، جفت معمولاً کوچک است. تریپلوئیدی اغلب به سقط‌های خودبه‌خودی زودهنگام منجر می‌شود (شکل ۱۶-۳). تفاوت بین تریپلوئیدی، ناشی از حضور کروموزومی اضافی از طرف **پدری** یا **مادری** مدارکی را جهت اثرات اپی‌ژنتیک و اثر منشاء والدی در رابطه با ژنوم انسان، ارائه می‌دهد. این بحث با جزئیات بیشتر در فصل ۶ بررسی می‌شود.

ناهنجاری‌های ساختاری

بازآرایی‌های ساختاری کروموزومی، ناشی از شکستگی و اتصال مجدد کروموزوم، با پیکر بندی متفاوت می‌باشد. که این فرآیندها می‌توانند متعادل یا نامتعادل باشند. در بازآرایی متعادل مجموعهٔ کروموزومی کامل بوده بدین مفهوم که هیچ ماده ژنتیکی کاهش و یا افزایش ندارد. در نتیجه بازآرایی‌های متعادل به‌طور کلی بدون ایجاد مشکل هستند، به استثنای موارد کمیابی که در آنها یکی ازنقاط شکست سبب آسیب به یک ژن عملکردی مهم می‌شود. با این وجود حاملین بازآرایی‌های متعادل، اغلب

1- anaphase lag



شکل ۱۶-۳ کاریوتایپی از مواد حاصل از یک سقط خودبخودی که نشاندهنده تریپلوئیدی است

در معرض خطر ایجاد فرزندی با مجموعه کروموزومی نامتعادل می‌باشند.

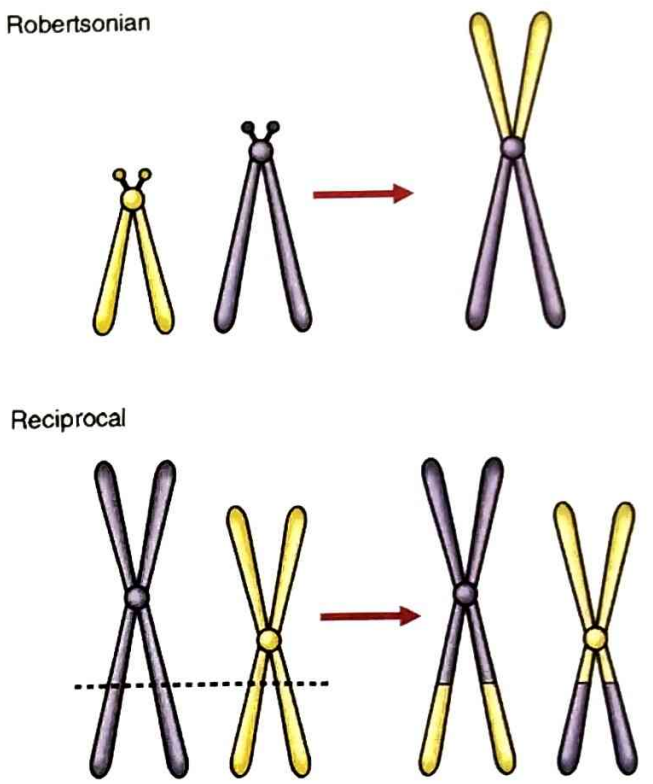
در بازآرایی کروموزومی غیرمتعادل، مجموعه کروموزومی مقادیر نادرستی از مواد ژنتیکی را دارد و اثرات بالینی آن معمولا جدی می‌باشد.

جابه‌جایی‌ها[2]

به انتقال مواد ژنتیکی از یک کروموزوم، به کروموزوم دیگر **جابه‌جایی** می‌گویند. جابه‌جایی متقابل یا دوطرفه در اثر شکست هر دو کروموزوم، رخ می‌دهد و طی آن با تبادل قطعات بین دو کروموزوم، دو کروموزوم مشتق شده جدید ایجاد می‌شود. جابه‌جایی روبرت‌سونینی، نوع خاصی از جابه جایی متقابل است که نقاط شکستگی روی سانترومر دو کروموزوم آکروسانتریک و یا در نزدیکی آن، واقع شده است (شکل ۱۷-۳).

جابه‌جایی‌های متقابل[3] جابجایی‌های متقابل به شکستن حداقل دو کروموزوم همراه با تبادل قطعات گویند. معمولاً تعداد کروموزوم‌های همان ۴۶ عدد باقی می‌ماند، و اگر اندازه قطعات مبادله شده تقریبا یکسان باشد، یک جابه‌جایی متقابل را فقط با مطالعهٔ جزئیات نواربندی کروموزومی یا FISH، می‌توان شناسایی کرد (شکل ۳-۹). به‌طور کلی جابه‌جایی‌های متقابل، منحصر به یک خانواده‌های خاص هستند. به‌دلایلی ناشناخته، یک جابه‌جایی

2- translocation
3- Reciprocal translocation

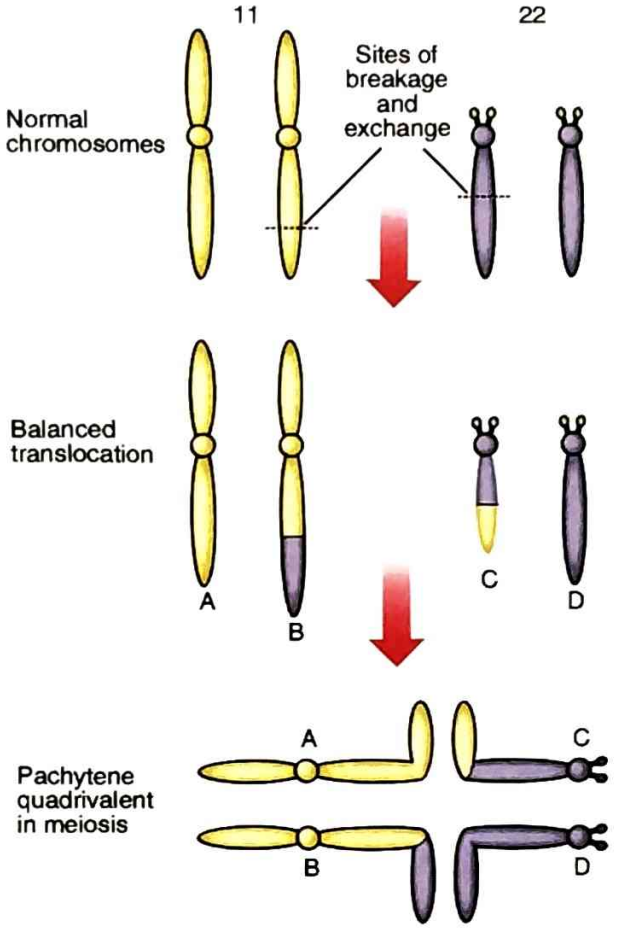


شکل ۱۷-۳ انواع جابه جایی

متقابل متعادل خاص، که در آن بازوهای بلند کروموزوم‌های ۱۱ و ۲۲ درگیر می‌باشند نسبتاً رایج است. طور کلی میزان بروز جابه‌جایی‌های متقابل در جمعیت عمومی به‌طور تقریبی ۱ در ۵۰۰ است.

جدایی در میوز درجابه‌جایی متقابل متعادل رفتار کروموزوم‌ها طی میوز حائز اهمیت است، زیرا هنگام جدایی می‌توانند سبب تولید کروموزوم غیرمتعادل عمده‌ای شوند. این فرایند می‌تواند سبب سقط زودرس جنین و یا تولد یک نوزاد، با ناهنجاری‌های متعدد شود. در این موارد مشکلات در میوز بوجود می‌آیند زیرا کروموزوم‌های درگیر در جابه‌جایی نمی‌توانند به‌طور طبیعی باهم جفت شوند و بی‌والانت را تشکیل دهند. در عوض آن‌ها یک مجموعه‌ای که تحت عنوان چهارگانه پاکی تن (pachytene quadrivalent) را تشکیل می‌دهند (شکل ۱۸-۳). نکته کلیدی در این زمینه آن است که هر کروموزوم با ناحیه همولوگ خود، در چهارگانه پاکی تن جفت می‌شود.

جدایی ۲:۲. تفکیک کروموزوم‌های چهارگانه در مراحل بعدی میوز I به چندین روش،می تواند صورت گیرد (جدول ۵-۳). اگر کروموزوم‌های متناوب به هر گامت وارد شوند، گامت یک ست هاپلوئیدی به جابجایی متعادل یا نرمال را دریافت خواهد کرد (شکل ۱۹-۳) و با عمل لقاح، جنین حاوی کروموزوم‌های نرمال



شکل ۱۸-۳ نمایش اینکه چگونه یک جابجایی متقابل متعادل در گیر در کروموزومهای ۱۱و۲۲ به تشکیل کوادری والنت پاکی ن میوز I منجر می‌شود. کوادری والت جهت حفظ و بقای جفت شدن همولوگها می‌باشد.

و یا با جابه‌جایی متعادل خواهد بود. اگر چنانچه کروموزوم‌های مجاور با هم تفکیک شوند، این رخداد بدون استثناء منجر به ایجاد گامتی دارای یک مجموعه کروموزومی نامتعادل خواهد شد. به عنوان مثال در شکل ۱۸-۳، اگر گامت، کروموزوم طبیعی ۱۱ (A) و کروموزوم مشتق شده ۲۲ (C) derivative را به ارث ببرد، پس از لقاح جنینی که برای بخش دیستال بازوی بلند کروموزوم ۲۲ دارای مونوزومی و برای بخش دیستال بازوی بلند کروموزوم ۱۱ دارای حالت تریزومی است، به وجود می‌آید.

جدایی ۳:۱ احتمال دیگر این است که، سه کروموزوم به یک گامت و تنها یک کروموزوم به گامت دیگر برود، چنانچه مطابق مثال در شکل ۱۸-۳ کروموزوم‌های ۱۱ (A)، ۲۲ (D) و کروموزوم مشتق شده (C)۲۲ با هم وارد یک گامت شوند و پس از وقوع لقاح، این گامت موجب ایجاد جنین تریزومی برای بخش موجود در کروموزوم ۲۲ مشتق شده، است؛ در برخی مواقع به این حالت،

جدول ۵-۳ الگوهای جداسازی یک جابه جایی متقابل

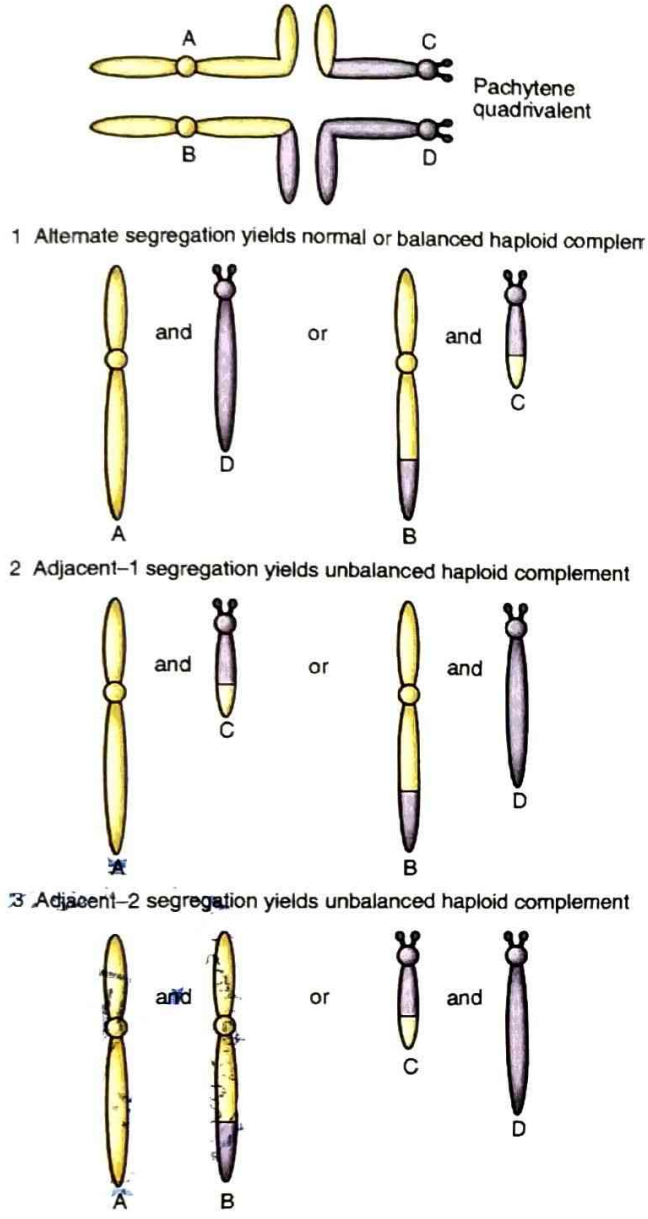
الگوی تفکیک	تفکیک کروموزوم‌ها	ترکیب کروموزومی در گامت ها
۲:۲		
متناوب	A+D	نرمال
	B+C	جابه جایی متعادل
مجاور-۱ (سانترومرهای غیر همولوگ با هم تفکیک شوند).	A+C یا B+D	نامتعادل، سبب ایجاد منوزومی و تریزومی نسبی در تخم می‌شود.
مجاور-۲ (سانترومرهای همولوگ باهم تفکیک شوند)	A+B یا C+D	
۳:۱		
سه کروموزوم	A+B+C	نامتعادل، سبب ایجاد تریزومی در تخم می‌شود.
	A+B+D	
	A+C+D	
	B+C+D	
یک کروموزوم	A	نامتعادل، سبب ایجاد منوزومی در تخم می‌شود.
	B	
	C	
	D	

تریزومی سه گانه[1]، گفته می‌شود. تجربه نشان داده است که با این جابه‌جایی متقابل خاص، تریزومی سه گانه برای کروموزوم مشتق شده ۲۲، تنها فراوردهٔ نامتعادل دارای قابلیت زنده ماندن است. تمامی الگوهای دیگر تفکیک نامناسب کروموزومها، منجر به سقط زودهنگام حاملگی می‌شوند. البته تریزومی سه گانه برای کروموزوم مشتق شده ۲۲، یک بیماری جدی است که طی آن کودکان مبتلا، دارای ناهنجاری مادرزادی چند گانه و مشکلات شدید یادگیری می‌باشند.

خطرات در جابه‌جایی‌های متقابل هنگام مشاوره با حامل جابه‌جایی متعادل، ضروری است که بازآرایی خاصی در نظر بگیریم تا تعیین شود که آیا می‌تواند منجر به تولد یک نوزاد غیرطبیعی شود، یا خیر. این خطر معمولاً بین ۱-۱۰% می‌باشد؛ و برای حاملان جابه‌جایی 22;11، خطر نشان داده شده در حدود ۵% می‌باشد.

جابه‌جایی رابرتسونین جابجایی روبرتسونی در نتیجهٔ شکست دو کروموزوم آکروسانتریک (کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱، ۲۲) در محل سانترومر و یا مجاور آن و سپس، ادغام

1- tertiary trisomy



شکل ۱۹-۳ الگوی تفاوت تفکیک ۲:۲ که می‌تواند در ساختار چهارگانه پاکی تن در شکل ۱۸-۳ ایجاد شود.

بازوهای بلند آنها رخ می‌دهد (شکل ۱۷-۳). این پدیدهٔ **ادغام سانترومری**[2] نامیده می‌شود. طی آن بازوهای کوتاه هر کروموزوم حذف می‌شود که از نظر بالینی فاقد اهمیت است زیرا این قسمت تنها حاوی ژن‌های RNA ریبوزومی می‌باشد، که چندین کپی از این ژن‌ها در دیگر کروموزوم‌های آکروسانتریک، وجود دارد. تعداد کلی کروموزوم‌ها به ۴۵ عدد کاهش می‌یابد. به دلیل این که هیچ حذف یا اضافه شدن مواد ژنتیکی مهمی وجود ندارد، از لحاظ عملکردی این جابجایی یک باز آرایی متعادل می‌باشد. میزان بروز کلی جابجایی رابرت سوئین در جمعیت عمومی تقریبا ۱ به ۱۰۰۰ است. که رایج ترین آن، ادغام بازوهای بلند

2. centric fusion

کروموزوم‌های ۱۳ و ۱۴ (۱۳q ۱۴q) می‌باشد.

تفکیک در میوز همانند جابه‌جایی متقابل، اهمیت جابه‌جایی‌های روبرت سونین، به رفتار آنها طی میوز بستگی دارد. به عنوان مثال یک ناقل جابه‌جایی 14q 21q می‌تواند گامت‌های زیر را تولید نماید (شکل ۲۰-۳):

۱. یک دسته کروموزومی طبیعی (یک کروموزوم ۱۴ طبیعی و یک کروموزوم۲۱ طبیعی).

۲. یک دسته کروموزومی متعادل (یعنی یک کروموزوم با جابه‌جایی 14q 21q).

۳. یک دسته کروموزومی نامتعادل (واجد یک کروموزوم دارای جابه‌جایی و یک کروموزوم ۲۱ طبیعی). این وضعیت در جنین لقاح یافته سندرم داون رخ می‌دهد.

۴. یک دسته کروموزومی نامتعادل (دارای یک کروموزوم ۱۴ طبیعی و فاقدکروموزوم ۲۱).

۵. یک دسته کروموزومی نامتعادل (دارای یک کروموزوم ۲۱ طبیعی و فاقد کروموزوم ۱۴).

۶. یک دسته کروموزومی نامتعادل (واجد یک کروموزوم دارای جابه‌جایی و یک کروموزوم ۱۴ طبیعی).

سه ترکیب آخر، منجر به تشکیل زیگوت هایی به ترتیب با مونوزومی ۲۱، مونوزومی ۱۴ و تریزومی ۱۴ می‌شود. تمامی این زیگوت‌ها دارای قدرت بقا پس از اوایل حاملگی نمی‌باشند.

سندرم داون حاصل از جابه‌جایی اهمیت ویژه جابه‌جایی‌های رابرت‌سونین این است که آن‌ها می‌تواند زمینهٔ ساز تولد نوزادانی با سندرم داون باشند که در آن‌ها جنین دو کروموزوم ۲۱ نرمال (هر کدام از یک والد) بعلاوه ی یک کروموزوم حاوی جابه‌جایی با کروموزوم ۲۱ را به ارث می‌برد (شکل ۲۱-۳). سندرم داون حاوی جابجایی ۲ الی ۳ درصد موارد را در بر می‌گیرد. وپیامدهای بالینی آن دقیقا همان موارد مشاهده شده در تریزومی ۲۱ حقیقی می‌باشد، با این وجود برخلاف تریزومی ۲۱، اگر یکی از والدینِ فرزندی که به دلیل جابجایی، به سندرم داون مبتلا می‌باشد، حامل بازآرایی متعادل باشد، برای داشتن فرزندان مبتلای دیگر دارای خطر نسبتاً بالایی است.

در نتیجه اهمیت انجام آنالیز کروموزومی در کودک مبتلا به سندرم داون نه تنها در تأیید تشخیص، بلکه در شناسایی کودکانی با یک جابه‌جایی نیز نقش دارد. به‌طور تقریبی در دو سوم بچه‌های مبتلا به سندرم داون، جابه‌جایی به صورت یک پدیده نو[1] در فرد رخ می‌دهد، اما در یک‌سوم دیگر، یکی از والدین حامل جابجایی است، امکان ناقل بودن سایرخویشاوندان نیز وجود دارد. بنابراین تلاش برای شناسایی تمام حاملان بالغ حاوی جابه جایی یک خانواده نیز ضروری است که می‌تواند خطرات احتمالی بعدی را برای فرزندان آینده معین کند این رویکرد گاهی به عنوان ردیابی یا تعقیب جابه‌جایی، نامیده می‌شود.

میزان خطر در جابه‌جایی (ترانس‌لوکاسیون‌های) رابرت سونین بررسی‌ها نشان داده‌اند که زن ناقل جابه‌جایی رابرت سونین 13q 21q یا 14q 21q تقریبا به احتمال ۱۰% خطر داشتن فرزندی با سندرم داون دارد در صورتی که این احتمال خطر برای مردان ناقل ۳-۱% است. لازم به ذکر است که توجه به ناقل بد اقبال جابه‌جایی رابرت سونین 21q 21q نیز اهمیت دارد. در این حالت تمامی گامت‌ها برای کروموزوم ۲۱ نولی‌زومی یا دایزومی می‌باشند. در نتیجه تمام بارداری‌ها یا به سقط خودبه‌خودی یا تولد کودکی با سندرم داون منتهی خواهند شد. این حالت یک وضعیت بسیار نادر می‌باشد که در آن، فرزندان با احتمال بیش از ۵۰% دارای یک ناهنجاری خواهند بود. مثال‌های دیگر والدینی می‌باشند که هر دو برای یک بیماری اتوزومی غالب یکسان، هتروزیگوت هستند (فصل ۶) و والدینی که هر دو برای **یک جهش ژنی یکسان** هموزیگوت هستند و مبتلا به یک ناهنجاری اتوزومی مغلوب، مانند ناشنوایی حسی-عصبی، می‌باشند.

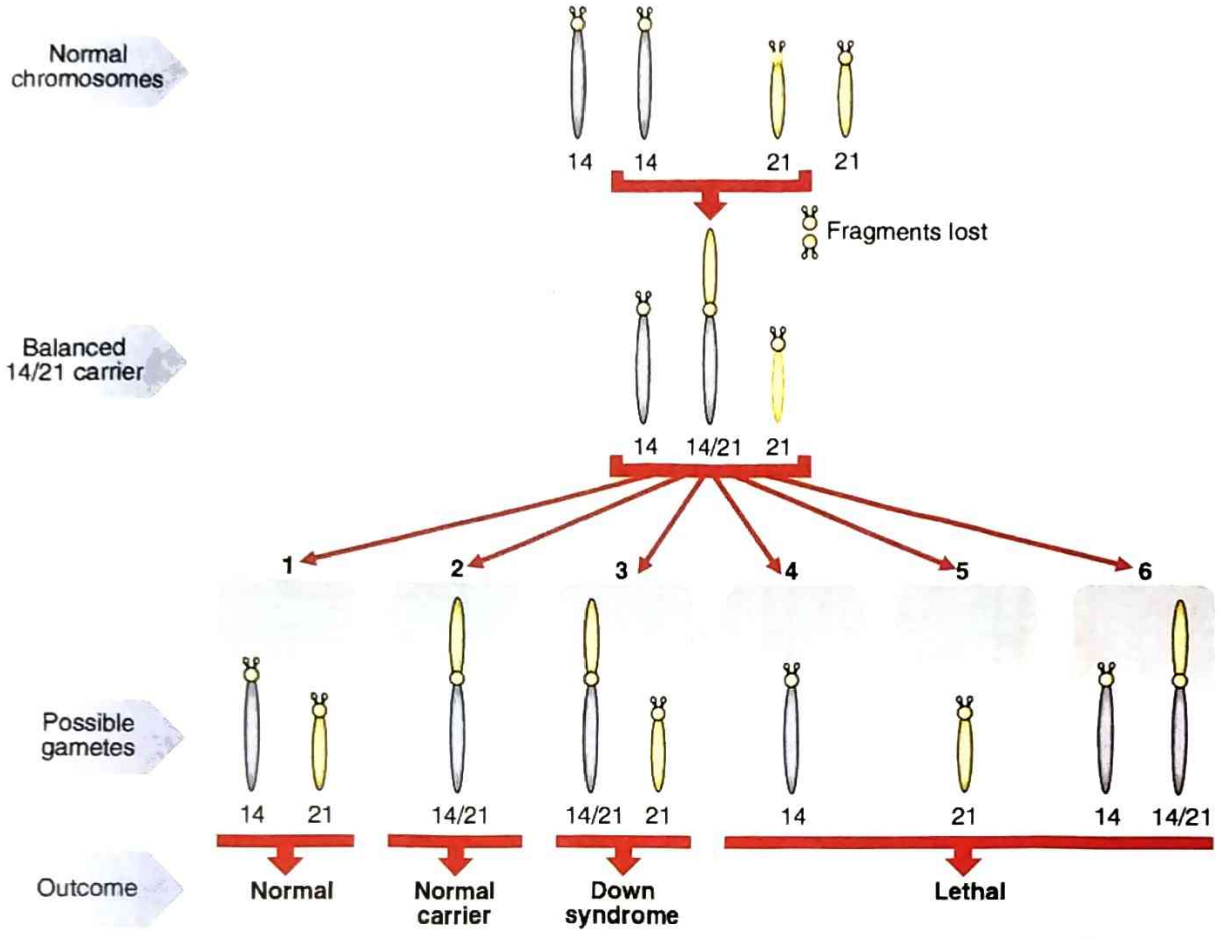
حذف‌ها (Deletions)

یک **حذف**[2]، از دست رفتن بخشی از یک کروموزوم می‌باشد و منجر به مونوزومی برای آن قطعه از کروموزوم می‌گردد. یک حذف بسیار بزرگ معمولاً با بقا تا پایان بارداری ناسازگار بوده و به‌عنوان یک قاعده کلی هر حذفی که موجب فقدان بیش از ۲% کل ژنوم هاپلوئید شود نتایج کشنده‌ای در برخواهد داشت.

اکنون حذف‌ها در دو سطح تشخیص داده می‌شوند. یک حذف کروموزومی بزرگ را می‌توان زیر میکروسکوپ نوری رؤیت کرد. از جمله چنین سندرم‌های حذفی شامل **ولف‌هیرشهورن** wolf-Hirshhorn و **فریاد گربه** می‌باشند که به‌ترتیب از دست رفتن ماده ژنتیکی از بازوهای کوتاه کروموزوم‌های ۴ و ۵ می‌باشد. (فصل ۱۷). اخیراً شناسایی ریزحذف‌های تحت میکروسکوپی به کمک علم سیتوژنتیک پرومتافاز با حد تفکیک بالا و توسط مطالعات FISH صورت می‌گیرد و مثال این ریز حذف‌ها شامل سندرم‌های پرادرویلی و آنجلمن می‌باشند.

1- denovo

2- Deletion



شکل ۲۰-۳ ایجاد جابجایی Robertsonian q۲۱q ۱۴و الگوهای احتمالی کروموزومی گامت‌های که می‌توانند در میوز تولید شوند

شکل ۲۱-۳ رنگ امیزی کروموزومی نشان دهنده جابجایی رابرت سونین ۱۴q۲۱q در کودک مبتلا به سندرم داون. کروموزوم ۲۱ به رنگ آبی و کروموزوم ۱۴ به رنگ زرد نشان داده شده است

درج‌ها (insertions)

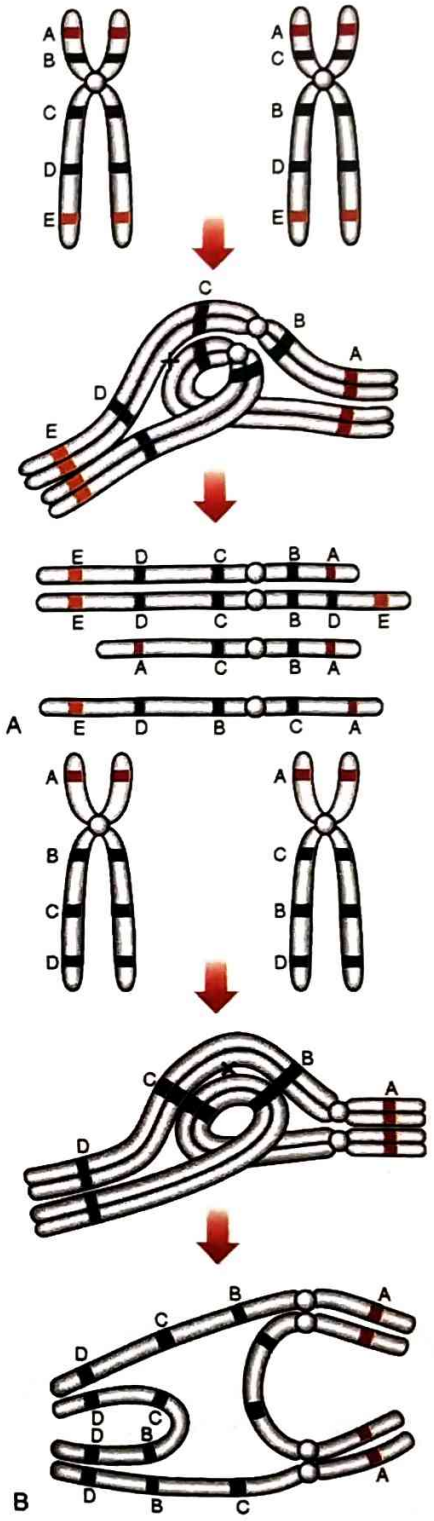
یک درج[1] هنگامی اتفاق می‌افتد که قطعه‌ای از یک کروموزوم به درون کروموزوم دیگر وارد شود. اگر ماده وارد شده از جای دیگری از کروموزوم دیگر آمده باشد، کاریوتایپ متعادل است. در غیر این صورت، یک درج، یک مجموعه کروموزومی نامتعادل را بوجود می‌آورد. افراد ناقل یک بازآرایی درجی - حذفی متعادل احتمال ۵۰ درصدی خطر برای تولید گامت نامتعادل دارند زیرا تفکیک تصادفی کروموزوم در میوز موجب می‌شود ۵۰ درصد گامت‌ها که حذف یا درج ولی نه هر دو را به ارث می‌برند.

واژگونی‌ها

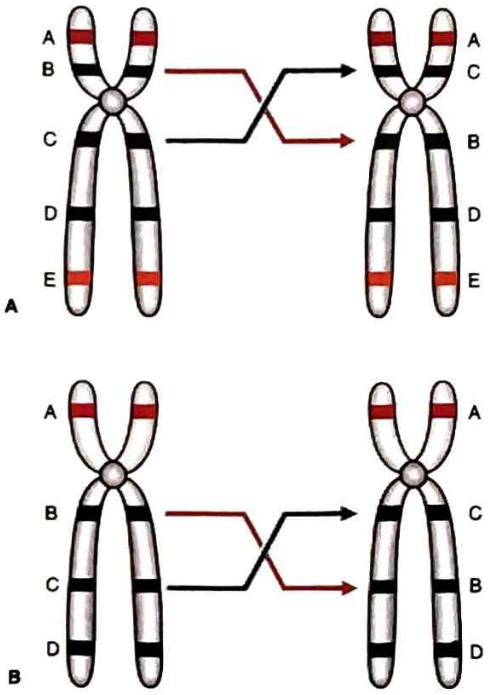
واژگونی inversion، بازآرایی دارای دو شکست که دریک کروموزوم منفرد می‌باشد و در آن، موقعیت یک قطعه وارونه می‌شود. اگر قطعه وارونه شده شامل سانترومر باشد آن را یک **وارونگی پری‌سنتریک** می‌نامند (شکل ۲۲-۳ الف) و اگر تنها یک بازوی یک کروموزوم را درگیر کند به آن **وارونگی پاراسنتریک** گویند (شکل ۲۲-۳ ب).

واژگونی‌ها، بازآرایی‌های متعادل هستند که ندرتا مشکلاتی در حاملین آنها رخ می‌دهد. مگر اینکه یکی از نقاط

1- Insertion



شکست به یک ژن مهم آسیب وارد کرده باشد. یک واژگونی پری‌سانتریک در کروموزوم ۹، به‌صورت یک واریانت ساختاری شایع یا پلی‌مرفیسم اتفاق می‌افتد که به عنوان **هتروموروفیسم** نیز می‌باشد و فاقد اهمیت عملکردی می‌باشد. با این وجود، سایر واژگونی‌ها هرچند که هیچ یک از مشکلات بالینی را در ناقلین متعادل ایجاد نمی‌کنند اما می‌توانند منجر به عدم تعادل



شکل ۲۳-۳ مکانیسم ایجاد کرموزوم نامتعادل نوترکیب از وارونگی‌های الف) پری سانتریک و ب) پاراسنتریک ایجاد شده توسط کراسیگ اور در یک حلقه وارونگی

کروموزومی برجسته‌ای در فرزندان و پیامدهای بالینی مهم شوند.

تفکیک در میوز

واژگونی‌های پری‌سنتریک فردی ناقل یک واژگونی پری‌سنتریک می‌تواند گامت‌های نامتعادل را تولید کند، اگر که یک کراسینگ‌اور درون قطعهٔ وارونه شده در طی میوز I اتفاق بیوفتد، و یک حلقه وارونه شکل بگیرد تا کروموزوم‌ها بتوانند جفت شدن همولوگ‌ها را در سیناپس، حفظ کنند. برای یک وارونگی پری‌سنتریک کراسینگ‌اور درون حلقه منجر به دو کروموزوم نوترکیب خواهد شد، یکی واجد مضاعف‌شدگی قطعهٔ وارونه نشدهٔ دیستال (دور) و حذف انتهای دیگر کروموزوم، و دیگری آرایش مخالف آن را دارد (شکل ۲۳-۳ الف).

اگر یک واژگونی پری‌سنتریک فقط قسمت کوچکی از طول کلی یک کروموزوم را در بربگیرد، در نتیجه در طی وقوع کراسینگ اور در درون حلقه، قطعات مضاعف شده و حذف شده نسبتاً بزرگ خواهند بود. هرچه این قطعه‌ها بزرگتر، احتمال اثرات آنها روی جنین بیشتر بوده و موجب سقط می‌شوند. برای یک واژگونی بزرگ پری‌سنتریک، قطعات مضاعف شده و حذف شده نسبتاً کوچک خواهند بود به‌طور که احتمال بقای جنین تا زمان تولد و پس از آن از آن بیشتر می‌شود. بنابراین به‌طور کلی هرچه

اندازهٔ یک واژگونی پری‌سنتریک بزرگتر باشد احتمال این‌که باعث تولد نوزادی غیرطبیعی شود بیشتر است.

نتایج حاصل از مطالعات نشان داده است که چنانچه واژگونی پیشتر منجر به تولد یک کودک غیرطبیعی شده باشد ناقل یک واژگونی پری‌سنتریک متعادل خطر تقریبا حدود ۱۰-۵%

برای داشتن فرزندی نامتعادل با قدرت بقا دارد و میزان خطر ۱% بیشتر است، اگر واژگونی به دلیل سابقه سقط مکرر تایید شده باشد.

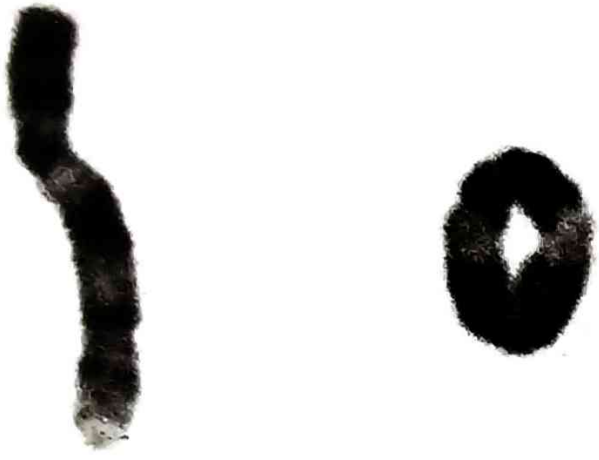
واژگونی‌های پاراسنتریک اگر در قطعهٔ وارونه یک واژگونی پاراسنتریک یک کراسینگ‌اور رخ دهد این امر منجر به کروموزوم‌های نوترکیبی خواهد شد که یا آسانتریک یا دی‌سانتریک می‌باشند (شکل ۲۳-۳ ب). کروموزوم‌های آسانتریک که باید به‌طور دقیق به‌عنوان قطعات کروموزومی شناخته شوند، نمی‌توانند وارد تقسیم میتوز شوند بنابراین زنده ماندن جنینی با چنین بازآرایی بسیار غیرمعمول است. کروموزوم‌های دی‌سانتریک در طی تقسیم سلولی به صورت ناپایدار هستند و بنابراین غیرمحتمل است که با بقای جنین سازگار باشند. بنابراین به طورکلی در وارونگی پاراسنتریک والدی متعادل بسیار احتمال تولد بچه‌ای غیرطبیعی اندک است.

کروموزوم‌های حلقوی

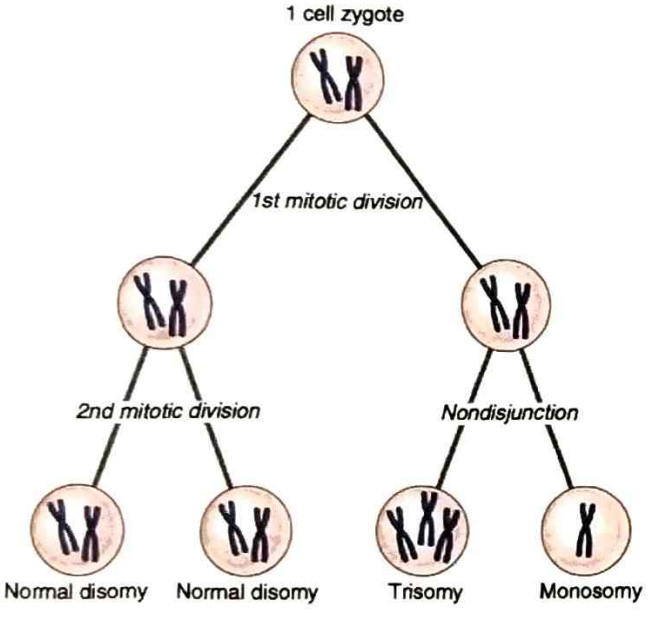
یک کروموزوم حلقوی هنگامی شکل می‌گیرد که یک شکستگی در هر بازوی یک کروموزوم ایجاد شود و دو انتهای چسبنده در بخش مرکزی بوجود آمده که به‌صورت حلقه به‌هم می‌پیوندند (شکل ۲۴-۳). دو قطعهٔ کروموزومی دیستال، از بین می‌روند بنابراین اگر کروموزوم درگیر یک اتوزوم باشد، اثرات حاصله معمولاً بسیارجدی است.

کروموزوم‌های حلقوی اغلب در میتوز ناپایدارند، پس به طور معمول یک کروموزوم حلقوی تنها در بخشی از سلول‌ها یافت می‌شود. سایر سلول‌های فرد به‌دلیل فقدان کروموزوم حلقوی معمولاً مونوزومی دارند.

ایزوکروموزوم‌ها در یک ایزوکروموزوم، حذف یک بازو همراه با مضاعف‌شدگی بازوی دیگر می‌باشد. محتمل‌ترین توضیح برای تشکیل یک ایزوکروموزوم آن است، که سانترومر به جای آنکه به صورت طولی تقسیم شود عرضی تقسیم می‌گردد رایج‌ترین ایزوکروموزوم متشکل از دو بازوی بلند کروموزوم X است. این مورد بیش از ۱۵% موارد سندرم ترنر را تشکیل می‌دهد (فصل ۱۷).



شکل ۲۴-۳ بخشی از یک کاریوتایپ نمایان‌گر یک کروموزوم ۹ حلقوی



شکل ۲۵-۳ موزاییسم سوماتیکی در نتیجه عدم جدایی میتوزی رخ داده است.

موزائیسم و کایمریسم (میکسوپلوئیدی = پلوئیدی مخلوط)

موزائیسم

موزائیسم را می‌توان به‌صورت حضور چند رده سلولی حاوی ساختار ژنتیکی متفاوت در یک فرد یا بافت درنظر گرفت که از یک زیگوت منفرد مشتق شده است یعنی منشاء ژنتیکی یکسانی دارند. موزائیسم کروموزومی معمولاً درنتیجه عدم تفکیک در تقسیم میتوزی رویان اولیه ایجاد می‌شود که موجب حضور بیش از یک رده سلولی در رویان می‌گردد برای مثال، اگر دو کروماتید یک کروموزوم شمارهٔ ۲۱ دردومین تقسیم میتوزی یک زیگوت

انسانی ازیک دیگر جدا نشوند (شکل ۲۵-۳)، ایـــن امر منجر به تشکیل یک تخم چهار سلولی، حاوی دو سلول با ۴۶ کروموزوم، یک سلول بـــا ۴۷ کروموزوم (تریـــزومی ۲۱) و یک سلول بـا ۴۵ کروموزوم (مونـــوزومی ۲۱) می‌شود. سلول ۴۵ کروموزومی احتمالاً زنده نمی‌مانـد و بنابراین انتظار می‌رود که رویان حاصله برای تریزومی ۲۱ تقریباً ۳۳% موزائیسم را نشان دهد. موزائیسم، مسـئول ۲-۱% تمام مواردبالینی شناسایی شـــده سندرم داون می‌باشد.

موزاییســم می‌تواند در ســطحی مولکولی نیــز رخ دهد، اگرجهشی جدیدی در یک تقســیم سلولی سوماتیکی یا دودمان زایشـــی اولیه ایجاد شـــود (فصل ۶)، احتمال موزائیسم دودمان زایشـــی و یا گنادی در هنگام مشـــاوره والدین کودکی که مبتلا به بیماری‌هایی مانند دیســتروفی عضلانی دوشـــن که تنها فرد بیماردرخانواده است مطرح می‌باشد.

کایمریسم (دورگی)

بـــه حضور همزمان دو یا چند رده ســـلولی دارای ســـاختار ژنتیکی متمایز در یک فرد، **کایمریسم** گویند و سلول‌ها از بیش از یک زیگوت مشـــتق شده‌اند. یعنی منشا ژنتیکی سلول‌ها متفاوت است. واژهٔ کایمر (chimera) از نام یک هیولای افسانه‌ای یونانی گرفته شـــده که سر یک شیر، بدن یک بز و دم یک اژدها را دارد. انســـان‌های کایمر دو نوع‌اند: کایمرهای دو اسپرمی وکایمرهای خونی

کایمرهای دو اســـپرمی این کایمرها حاصل لقاح مضاعف می‌باشـــند که در آن دو اسپرم متفاوت از نظر ژنتیکی دو تخمک را بارور می‌کنند و دو تخم حاصله برای شکل‌گیری یک جنین در مرحله بعد باهم ادغام می‌شوند. اگر دو تخم دارای جنسیت متفاوت باشند جنین کایمرمی‌تواند تبدیل بـــه فردی بـــا هرمافرودیسم حقیقی و با کاریوتایپ XX/XY شود. اکنون موش‌های کایمر در آزمایشگاه تولید وبرای مطالعهٔ انتقال ژن استفاده می‌شود.

کایمرهـــای خونی کایمرهـــای خونی در نتیجـــه‌ی تبادل ســـلول‌ها بوســـیله جفت در رحم بین دوقلوهای ناهمسان ایجاد می‌شود. برای مثال ۹۰% ســـلول‌های یک دوقلو می‌تواند دارای کاریوتایـــپ XY با گلبول‌های قرمزی که عمدتاً گروه خونی B را نشان می‌دهند باشند، در حالی که ۹۰% سلول‌های دوقلوی دیگر دارای یک کاریوتایپ XX همراه با گلبول‌های قرمزی که عمدتاً گروه خونی A را نشـــان می‌دهند، است. ازمدت‌ها قبل مشخص شده وقتی گوساله‌های دوقلوی دارای جنس مخالف هم تشکیل می‌شوند، گوســـاله ماده ممکن است دستگاه تناسلی مبهم داشته باشد. این حالت در گوساله ماده معروف به فری ماتین است و به این علت می‌باشد که اجزاء xy از طریق ارتباط عروق جفت‌ها در رحم کسب می‌شوند و اندام مذکر به دلیل تماس با هورمون‌های مذکر شکل می‌گیرد.

مفاهیم بنیادی

۱- کاریوتایپ طبیعی انسان متشکل از ۴۶ کروموزوم شامل ۲۲ جفت اتوزوم و یک جفت کروموزوم جنسی XX در زنان و XY در مردان می‌باشد.

۲- هـــر کروموزوم یـــک بازوی کوتـــاه (p) و یک بـــازوی بلند (q) دارد کـــه در ناحیه ســـانترومر به‌هم متصل شـــده‌اند. کروموزوم‌ها بـــا استفاده از کشت سلول آنـــالیز می‌شوند و با روش‌های رنگ آمیزی خاص، الگوی نواربندی خاصی را می‌تواندر آن‌ها تعیین کرد. فنون ســـیتوژنتیک مولکولی از قبیل هیبریداسیون فلئورسنت درجا (FISH)، را می‌تـــوان برای تشـــخیص ناهنجاری‌های کروموزومی ظریف استفاده کرد.

۳- طی میتوز در تقســـیم سلول ســـوماتیکی، دو کروماتید خواهری هر کروموزوم بـــا رفتن یک کروماتید به‌هر ســـلول دختری از هم جدا می‌شـــوند. در طول میوز که در خلال مرحلهٔ پایانی گامت‌زایی رخ می‌دهد، کروموزوم‌های همولوگ جفت شـــده، قطعات را مبادله می‌کنند و ســـپس به‌طور مستقل به گامت‌های بالغ دختری تفکیک می‌شوند.

۴- ناهنجاری‌هـــای کروموزومـــی می‌توانند به‌صورت ســـاختاری یا تعدادی باشند. ناهنجاری‌های عددی شامل تریزومی و پلی‌پلوئیدی هســـتند. در تریزومی یک کروموزوم اضافـــی منفرد وجود دارد که معمولاً به‌علت عدم تفکیک در اولین یا دومین تقسیم میوزی است. در پلی‌پلوئیدی ســـه یا تعداد بیشـــتری مجموعـــه هاپلوئید به‌جای مجموعه دیپلوئیدی طبیعی وجود دارد.

۵- ناهنجاری‌های ساختاری شامل ترانسلوکاسیون‌ها (جابه‌جایی‌ها)، وارونگی‌ها، درج‌ها، حلقه‌ها و حذف‌ها هستند. جابه‌جایی‌ها می‌توانند متعادل یا نامتعادل باشـــند. ناقلیـــن جابه‌جایی‌های متعادل در خطر داشـــتن فرزندانی با بازآرایی‌های نامتعادل می‌باشـــند؛ این فرزندان معمولاً به‌طور جسمی و ذهنی معلول هستند.

نکات بیشتر بدانیم از مبحث سیتوژنتیک

۱. فیتو هماگلوتینین سبب تحریک تقسیم لنفوسیتهای T می‌شود.
۲. نواربندی Q جهت تایید حضور Y یا مطالعه مناطق پلی مرف ناحیه پری سانترومر کروموزوم ۱ و ۱۶ و بخش دیستال کروموزوم Y مناسب است.
۳. بخش دیستال کروموزوم Y فلورسانت ترین ناحیه در ژنوم انسان است.
۴. Q باندینگ امروزه با FISH جایگزین شده است.
۵. نوار بندی R که الگوی معکوس باندینگ Q و G را دارد جهت ارزیابی تلومرها لازم است.
۶. نواربندی C مناطق هتروکروماتین سانترومری و مناطق پلی مرف در کروموزومهای Y,۱,۹,۱۶ را رنگ می‌کند.
۷. نواربندی CBG جهت تعیین حضور کروموزم دی سانتریک از دی سانتریک کاذب و برای مطالعه کروموزوم مارکر و انواع پلی مرف مناسب است.
۸. رنگ آمیزی Cd فقط سانترومرهای عملکردی را رنگ می‌کند و برای مطالعه بازآرایی رابرت سونین و کروموزوم حلقوی و نشانگر مناسب است.
۹. رنگ‌آمیزی NOR برای رنگ‌آمیزی کروموزومهای آکروسانتریک که حاوی مناطق ژن‌های rRNA هستند استفاده می‌شود. رنگ نیترات نقره یا NOR باندینگ فقط کروموزمهای آکروسانتریک که ژنهای rRNA از نظر رونویسی فعال باشند را رنگ می‌کند. این رنگ آمیزی برای شناسایی کروموزوم مارکر و بازآرایی یا پلی مرفیسن کروموزومهای آکروسانتریک مفید است.
۱۰. رنگ آمیزی DAPI/DA جهت شناسایی بازارایی کروموزوم ۱۵ و مطالعه کروموزوم مارکر حاوی ماهواره استفاده می‌شود و بین مناطق ماهواره هریک از کروموزوهای آکروسانتریک می‌تواند تفاوت قائل شود.
۱۱. در ترزومی ۱۶ محدودیت رشد داخل رحمی همیشه وجود دارد و فراوانترین آنیوپلوئیدی در سقطهای خودبخودی است.
۱۲. فراوانترین آنیوپلوئیدی آتوزومی تریزومی ۲۰ است که پیش از تولد قابل تشخیص است اما در نوزادان زنده بسیار نادر است.
۱۳. تنها منوزومی آتوزمی گزارش شده مونوزومی ۲۱ و ۲۲ موزائیک است. منوزومی ۲۱ محدودیت رشد داخل رحمی دارد.
۱۴. در مورد تریپلوئیدی اگر منشا کروموزوم ضافی از مادر باشد آن را دایژنیک گویند که جفت کوچک و فیبروتیک است و جنین ماکروسفال می‌باشد. در ۷۰ % موارد تریپلوئیدی منشا کروموزوم اضافی از پدر است که آن را دی آندریک گویند که سبب تشکیل مول ناقص شده و جفت بزرگ و کیستیک می‌باشد و جنین دارای اندازه نرمال و میکروسفال است.
۱۵. تریپلوئیدی ارتباطی با سن مادر ندارد.
۱۶. اکثر تریپلوئیدی‌ها از نوع دی آندریک هستند و به ترتیب شیوع XXY>XXX>XYY است و بقای تریپلوئیدی دایژنتیک بیشتر از دی آندریک است.
۱۷. سندرم پالیستر کیلیان از حضور ایزوکروموزوم برای کل بازوی کوتاه کروموزوم ۱۲ گزارش می‌شود و همگی آنها موزائیک هستند و سن بالای مادر مطرح است.
۱۸. ایزوکروموزوم‌ها در فیبروبلاست پوست پایدارتر هستند.
۱۹. LCRها (تکرارهایی با نسخه کم) طول ۱۰ تا ۵۰۰ کیلوباز دارند و بیش از ۹۵ درصد تشابه در توالی دارند و در کل ژنوم توزیع شده‌اند و ترجیحا درون نواحی پری سانترومری کروموزومها قرار دارند. مکان و اندازه و جهت‌گیری LCRها و تعداد وقایع نوترکیبی بین آنها، سبب نوترکیبی همولوگ غیر آللی (NAHR) (یا نوترکیبی بین مناطق غیر آللی کروموزومهای همولوگ) می‌شود.
۲۰. علاوه بر اینکه LCRها به عنوان سوبسترایی برای نوترکیبی بسیاری از بارآرایی‌های کروموزومی عمل می‌کند، تکرارهایی با کپی بالا مانند ALU و یا ماهواره نیز در ایجاد این بازآرایی‌ها نقش دارند.
۲۱. رویداد نوترکیبی غیر آللی بین کروموزومی که ناشی از توالی DNA ماهواره‌ایی با کپی بالا و یا سایر تکرارهای مجاور قرار گرفته درون بازوی کوتاه کروموزوم آکروسنتریک است مسئول برخی از ترانس لوکاسیون رابرت سونین می‌باشد.
۲۲. رویدادهای نوترکیبی توسط توالی‌های DNA ماهواره مسئول واژگونی عودکننده‌ایی است که در برخی از نواحی هتروکروماتین درون ناحیه پروگزیمال بازوی بلند کروموزوم ۹ می‌باشد.
۲۳. Fork stalling and template sitching (FoSTeS): با توقف چنگال همانند سازی DNA رشته پیرو از الگوی اصلی خود جدا می‌شود و با استفاده از نقاط کوچک دارای همولوژی در جای دیگر همان کروموزوم، کروموزوم همولوگ و یا کروموزوم غیرهمولوگ در نزدیکی آن همانندسازی را مجدد آغاز می‌کند. این فرایند سبب باز آرایی پیچیده می‌شود که مسبب حذف و مضاعف شدگی است و این حذف و مضاعف‌شدگی‌ها

درون قطعات غیر مضاعف و غیرتریپلیکیت پراکنده هستند. مضاعف سازی ژن PLP1 که با بیماری پلزئوس مرزباکر در ارتباط است و مضاعف شدگی غیرعودشونده 17P11.2 با بیماری پوتوکی - لوپسکی مرتبط است در نتیجه FoSTeS است.

۲۴.ناهنجاری عددی کروموزومها منشا مادری و ۷۵% بازآرایی ساختاری منشا پدری دارند و گامتوژنز مرد نسبت به اووژنز حساسیت بیشتری به موتاژنها دارد.

۲۵. ۹۰% ترانس لوکاسیون رابرت سونین غیر همولوگ و ۸۰% حذف انتهایی بازوی کوتاه کروموزوم ۱، چندین ایزوکروموزوم اضافی و کروموزوم مضاعف شده معکوس عمدتا در گامتوژنز مونث شکل می‌گیرد.

۲۶.به استثنای کروموزوم ناپایدار میتوزی مانند حلقه یا کروموزوم دی سانتریک، باز آرایی ساختاری کروموزومها به ندرت در فرم موزائیک دیده می‌شوند و بسیاری از بازآرایی ساختاری طی میوز شکل می‌گیرد.

۲۷.برخی از کروموزومها مانند ۱۶ و ۱۹ به ندرت در بازآرایی ساختاری نامتعادل شرکت می‌کنند.

۲۸.حذف بخش بزرگی از بازوی کوتاه کروموزوم ۴ و ۵ و کل بازوی کوتاه کروموزوم ۱۸ ناهنجاری‌های عود کننده ایی هستند که در میان نوزادان با بدشکلی ماژور یا بزرگ دیده می‌شود.حذف بازوی کوتاه ۱۷ و ۱۹ ندرتا یا هرگز در متولدین زنده دیده نشد است.

۲۹.رایج ترین کروموزوم دی سانتریک به دنبال تراس لوکاسیون رابرت سونین مشتق ایجاد شده اند و نوترکیبی درون یک حلقه واژگونی پاراسنتریک می‌تواند سبب شکل‌گیری کروموزوم دی سانتریک شود. در ورتیکه یک سانترومر فعال و سانترومر دیگر غیر فعال باشد آن را دی دی سانتریک کاذب گویند.

۳۰.نئوسانترومرها مشابه سانترومرهای مرسوم داری یک فرورفتگی اولیه هستند به استثنای CENPB آنها نیز به پروتئینهای سانترومری مشابه وصل می‌شوند این نواحی با رنگ‌های مختص کروماتین سانترومری واکنش نشان نمی‌دهند و با پروب FISH مخصوص نواحی سانترومر رنگ نمی‌گیرند و فاقد توالی DNA مرتبط با سانترومرها هستند و در حقیقت نئوسانترومرها ساختار ثانویه تشکیل شده توسط DNA هستند و یک منطقه کروموزومی را وادار می‌کنند به عنوان نئوسانترومر عمل کند.

۳۱.مکانیسم‌های ایجاد ایزوکروموزوم (شکل ۱):

۳۲. اکثر ایزوکروموزومها منشا مادری دارند که در اکثریت افراد دارای کروموزوم اضافی عدم تفرق صحیح پیش از تشکیل ایزوکروموزوم رخ داده است.

۳۳.کروموزوم حلقه ۱۳ و ۱۸ رایج است. (بر اساس جرسن) رایج‌ترین حلقه بر اساس جورد ۱۴ و ۲۲ و طبق امری ۲۱ است.

۳۴.کمتر از ۱% کروموزوم حلقوی ارثی هستند و در ۹۰ % موارد مادر والد حامل است.

۳۵.حاملین ترانس لوکاسیون (۱۱:۲۲) از لحاظ ظاهر طبیعی هستند اما مستعد ابتلا به سرطان پستان می‌باشند.

۳۶.در حدود ۹۵ % موارد ترانس لوکاسیون رابرت سونین بین کروموزوم‌های غیر همولوگ رخ می‌دهد و در میان این گروه جابجایی (۱۳:۱۴)که ۷۵% ترانس لوکاسیون رابرت سونین غیر همولوگ و (۱۴:۲۱) ۱۰% ترانس لوکاسیون رابرت سونین غیر همولوگ را شامل می‌شود که عمدتا طی اووژنز رخ می‌دهند. این کروموزومها حقیقتا دی سانتریک هستند ولی دو سانترومر ادغام شده و به عنوان یک سانترومر عمل می‌کنند.

۳۷.ترانس لوکاسیون رابرت سونین همولوگ بسیار نادر هستند و عمومت تک سانترومری می‌باشند و برخی از آنها پس از میتوز تشکیل شده اند.

۳۸.مطالعات نشان داده است که برای ایجاد رابرت سونین همولوگ هیچ ترجیح والدی وجود ندارد.

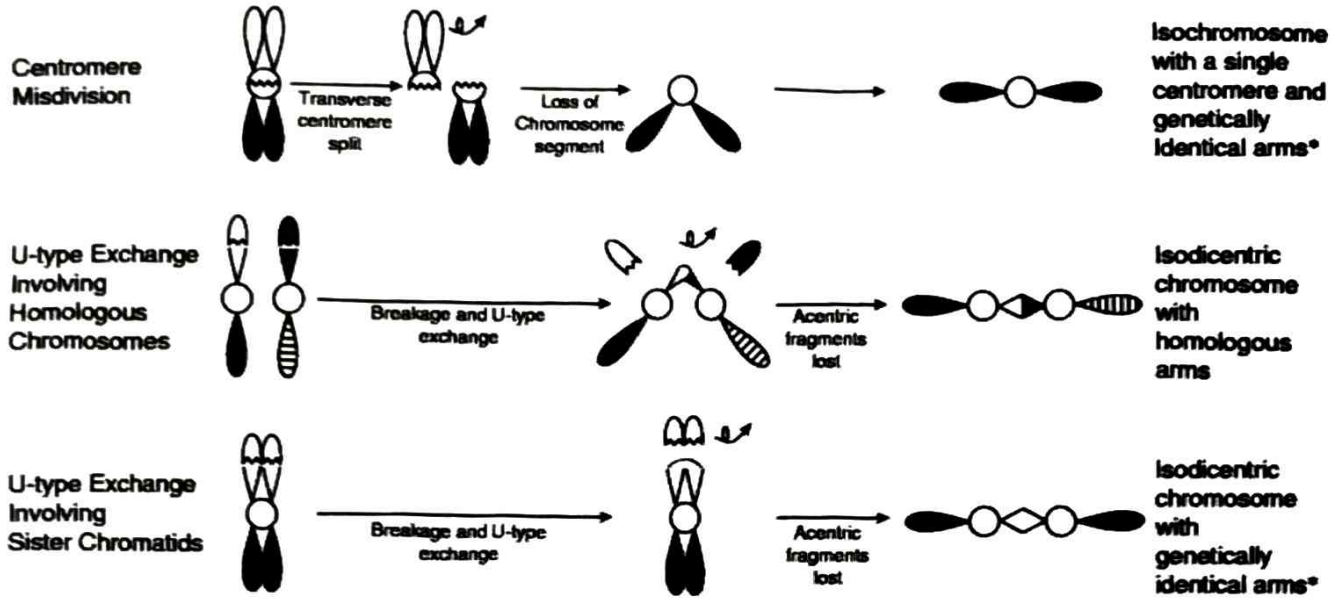
۳۹.تریزومی ۲۲ که به دنبال ترانس لوکاسیون رابرت سونین رخ میدهد بسیار نادر است

۴۰.در ارتباط با ترانس لوکاسیون رابرت سونین احتمال دیزومی تک والدی یا UPD مطرح است که عمدتا مربوز به ترانس لوکاسیون رابرت سونین ۱۴ و یا ۱۵ است.

۴۱.ناقلین مونث حامل جابجایی رابرت سونین نسبت به سایر همتایان خود گامت نامتعادل بیشتری تولید می‌کنند.

۴۲.ترانس لوکاسیون پرشی یا Ju ..ping translocatin به مفهوم آن است که بخیشی از یک کروموزوم دهنده به دو یا چند جایگاه دریافت کننده در طی چندین دور تقسیم سلولی میتوزی جابجا می‌شود. و پرش کروموزومی عموما طی گامتوژنزرخ می‌دهد

۴۳.درج شدگی‌ها بازآرایی‌هایی هستند که سه نقطه شکست جهت ایجاد آنها رخ داده است. اگر موارد کروموزومی به



شکل ۱

کروموزوم دیگر وارد شـــود آن را inter chromosomal و اگر بخش درج شده به قســـمت دیگری از همان کروموزوم وارد شود را intra chrosomal گویند.

فصل ٤

نقشه‌برداری و شناسایی ژن‌های ناهنجاری‌های تک‌ژنی

بسیاری از سیاستمداران در حال آگاه شدن می‌باشند، که در واقع برای جلوگیری از شرایط ناتوان کننده و مادام‌العمر معلولین پول صرفه‌جویی می‌شود، زیرا آنها به پول زیادی نیاز دارند.

در اروپا زمانی یک بیماری را به عنوان بیماری نادر در نظر می‌گیرند که که کمتر ار ۱ در ۲۰۰۰ نفر به آن مبتلا باشند. در ایالات متحده این تعریف به صورت این است که کمتر از ۲۰۰۰۰۰ آمریکایی در هر زمانی به آن مبتلا باشند. پیش بینی شده است که بیش از ۶۰۰۰ بیماری نادر وجود دارد و معنی آن این است که بطور کلی بیماری‌های نادر غیرمعمول نیستند واز هر ۱۷ نفر ۱ نفر از جمعیت اروپایی مبتلا به این بیماری‌ها هستند. که بیش از ۸۰% آنها مربوط به اختلالات ژنتیکی می‌باشد. درصد باقیمانده توسط عفونت‌ها- آلرژی‌ها و عوامل محیطی رخ می‌دهد.

شناسایی ژن مربوط به یک ناهنجاری تک‌ژنی (مونوژنیک)، به‌علاوهٔ درخواست تشخیص بالینی فوری، درکی از مبانی تکوینی آسیب‌شناسی بیماری و چشم‌اندازی از مداخله‌های درمانی احتمالی را، فراهم خواهد کرد. در حال حاضر مبانی مولکولی برای تقریباً ۵۰۰۰ فنوتیپ بیماری شناخته شده است و شناسایی ژن‌های دخیل در بیماری‌های تک ژنی به سرعت در حال افزایش است.

اولین ژن‌های شناسایی شدهٔ بیماری انسانی، بر مبنای اصول بیوشیمیایی بودند که تخلیص و توالی‌یابی فراوردهٔ ژنی آنها ممکن بود. پیشرفت در تکنیک‌های DNA نوترکیب در دههٔ ۱۹۸۰، راهکارهای نقشه‌برداری فیزیکی را فراهم ساخت و منجربه روش تازه‌ای به‌نام کلون‌سازی موضعی شد. این تکنیک شناسایی یک ژن را صرفاً برمبنای جایگاه آن، بدون هیچ آگاهی قبلی‌ای از عملکرد آن، توصیف می‌کند. موفقیت‌های اولیه قابل توجه در این زمینه، شناسایی ژن دیستروفین (که در بیماری دیستروفی عضلانی دوشن دچار جهش شده است)، ژن تنظیمی داخل غشایی فیبروز کیستی و ژن رتینوبلاستوما بودند. بیماران دارای ناهنجاری‌ها یا بازآرایی‌های کروموزومی معمولا سرنخ‌های مهمی را در مورد ناحیه احتمالی ژن مرتبط با یک بیماری فراهم کرده اند (جدول ۴-۱).

جدول ۴-۱ روزهای تاریخی جهت شناسایی ژن‌های ایجاد کننده بیماری

سال	استراتژی	مثالهای عملکردی
۱۹۸۵	بیماران با اختلالات کروموزوم	موتاسیون ژن DMD که سبب دیستروفی عضلانی دوشن شده است.
۱۹۸۹	نقشه‌کشی پیوستگی	موتاسیون CFTR که سبب بیماری سیستیک فیبروزیس شده است
۱۹۹۰	نقشه‌کشی اتوزیگوسیتی	تشخیص ژن عامل بسیاری از بیماری‌های مغلوب اتوزومی در شجره‌های با ازدواج خویشاوندی
۱۹۹۲	مدل‌های حیوانی	موتاسیون PAX3 که سبب سندرم واردنبرگ است.
۱۹۹۹	کلونینگ سریع توسعه تکرارهای سه تایی	افزایش تکرارهای سه تایی که سبب آتاکسی مخچه‌ایی نخاعی نوع ۸ شده است.
۲۰۱۰	توالی‌یابی اگزوم	موتاسیون DHOD که سبب سندرم میلر شده است.

در دههٔ ۱۹۹۰ یک مجموعهٔ وسیع ژنومی از میکروساتلیت‌ها با تقریباً یک مارکر (نشان‌گر) در هر ۱۰ سانتی مورگان (cM) ساخته شد. امکان تکثیر این ۳۵۰ مارکر با واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) فراهم شده و مطالعات نقشه‌برداری ژنتیکی را که منجر به شناسایی هزاران ژن شد را تسهیل کردند. این روش، با ریزآرایه‌های DNA یا تراشه‌های[1] پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی

1. chip

(SNP) جایگزین شده است. اگرچه SNPها اطلاعات کمتری را نسبت به میکروساتلیت‌ها ارائه می‌دهند اما می‌توان SNPها را به‌طور خودکار مورد شمارش قرار داد. اکنون از لحاظ تجاری ریزآرایه‌هایی برای چندین میلیون SNPی پراکنده در سراسر ژنوم، در دسترس می‌باشند.

مرحلهٔ مشترک برای تمام روش‌ها، در شناسایی ژن‌های بیماری انسانی، رسیدن به یک ژن کاندید است (شکل ۱-۴) ممکن است ژن‌های کاندید از مدل‌های حیوانی بیماری انسانی و یا از لحاظ **همانندی** یا با یک ژن انسانی **پارالوگ** (مثلاً در جایی که خانواده‌های چندژنی وجود دارند.) یا با یک ژن **ارتولوگ** در گونهٔ دیگر، تعیین شوند. اکنون که توالی‌یابی ژنوم انسانی کامل شده، امکان یافتن ژن‌های بیماری جدید از راه جستجو در سراسر پایگاه‌های اطلاعاتی ژنتیکی (یعنی *silico in*) نیز وجود دارد.

پیشرفت‌های اخیر در تکنولوژی توالی‌یابی بدین معنا هست که در حال حاضر توالی‌یابی اگزوزوم (آنالیز توالی‌های کدکننده ی کل ژن‌های شناخته شده) و یا حتی توالی‌یابی کل ژنوم نقشه‌های عملی برای تعیین ژن‌های عامل بیماری می‌باشند که با تعیین موتاسیون عامل، در یک خانواده با چندین اعضای مبتلا صورت می‌گیرد. در نتیجه، به‌طور چشمگیری مقیاس زمانی برای شناسایی ژن‌های بیماری انسانی از یک دوره زمانی سالیانه (برای مثال، جستجو برای ژن فیبروز کیستی در دههٔ ۱۹۸۰) به چند هفته و حتی چند روز کاهش‌یافته است، هم‌اکنون که توالی ژنوم انسانی در پایگاه‌های اطلاعاتی همگانی در دسترس می‌باشد.

تعیین مستقل از مکان ژن‌های عامل بیماری در انسان

پیش از آن‌که تکنیک‌های نقشه‌برداری ژنتیکی ابداع شوند، نخستین ژن‌های بیماری انسانی از راه شناخت محصول پروتئینی آنها، شناسایی می‌شدند. این روش به‌ویژه برای اختلالاتی با اساس بیوشیمیایی راهکاری موفق بود.

کلون‌سازی عملکردی (اصولی)

کلون‌سازی عملکردی شناسایی یک ژن بیماری انسانی را از راه شناخت محصولات پروتئینی آن توصیف می‌کند. می‌توان از روی توالی آمینو اسیدی یک پروتئین پروب‌های الیگونوکلئوتیدی ساخت که به‌عنوان پروب‌هایی برای غربالگری کتابخانه‌های DNA مکمل (cDNA) عمل کنند. رویکرد دیگر تولید یک آنتی‌بادی برای آن پروتئین است که برای غربالگری یک کتابخانه بیانی cDNA استفاده می‌شود.

استفاده از مدل‌های حیوانی

تشخیص ویژگی‌های فنوتیپی در یک ارگانیسم مدل مثل موش که مشابه موارد مشاهده شده در افراد مبتلا به یک بیماری وراثتی باشند، احتمال این را که کلون‌سازی ژن بیماری در ارگانیسم مدل بتواند منجربه شناسایی سریع‌تر ژن مسئول بیماری در انسان‌ها شود، مطرح می‌سازد. مثالی از این روش، نقشه‌برداری ژن مسئول بیماری توارثی پیگمانتاسیون (رنگدانه‌ای) و ناشنوایی روی بازوی بلند کروموزوم شمارهٔ ۲ انسان بود که به‌عنوان سندرم واردنبرگ[1] شناخته می‌شود. این ناحیه از کروموزوم شمارهٔ ۲، همولوژی زیادی را با ناحیه‌ای از کروموزوم شمارهٔ ۱ موش نشان می‌دهد که در آن ژن مسئول موتانت (نوع جهش‌یافته) رنگی موشی به‌نام *sploteh* (لکه‌لکه‌ای) می‌باشد. این تشابه را **سین‌تنی**[2] می‌نامند. نقشه‌برداری ژن موشی *Pax3* در این ناحیه، که کدکنندهٔ یک فاکتور رونویسی بیان شده در سیستم عصبی در حال رشد است، این ژن را به‌عنوان یک **ژن کاندید موضعی** برای بیماری پیشنهاد کرد. نظر بر این بود که ناهنجاری‌های رنگدانه‌ای می‌توانند برمبنای این‌که ملانوسیت‌ها (که در آنها سنتز ملانین رخ می‌دهد) ازسلول‌های ستیغ عصبی مشتق می‌شوند، ناشی شده باشند. شناسایی جهش‌هایی در ژن *PAX3* در همولوگ انسانی، آن را به‌عنوان ژن مسئول سندرم واردنبرگ تأیید کرد.

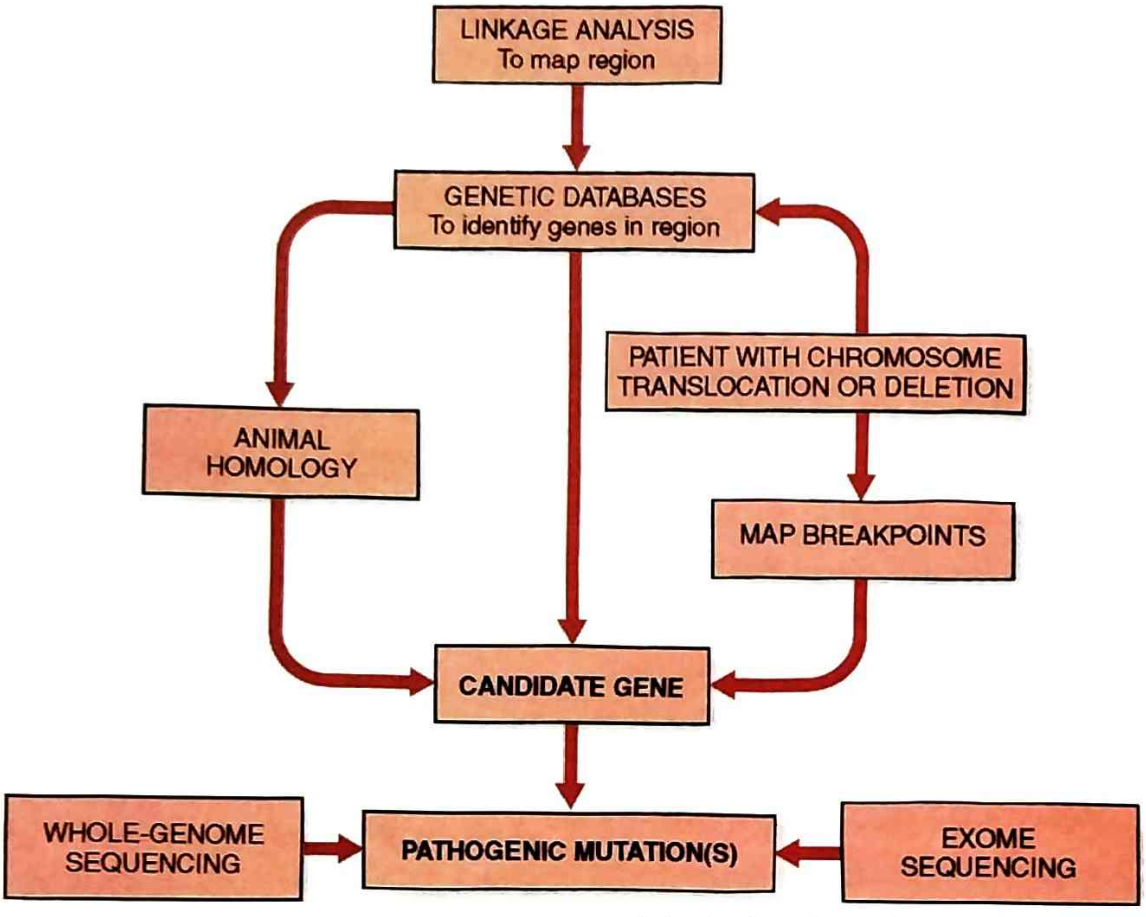
نقشه‌برداری ناهنجاری‌های حاصل از تکرار سه نوکلئوتیدی

تعداد رو به رشدی از بیماری‌های انسانی مربوط به تکرارهای سه نوکلئوتیدی هستند (جدول ۵-۲)، و به‌خصوص در این مورد می‌توان افزایش تکرارهای CAG در بیماری هانتینگتون و بسیاری از اشکال آتاکسی نخاعی-مخچه‌ای را مثال زد که باعث مقادیر افزایش‌یافته پلی‌گلوتامات می‌شود. روشی برای جستجوی توسعه‌های تکرار سه نوکلئوتیدی جدید در DNA ژنومی گرفته شده از بیماران مبتلا، ابداع شده است. این روش منجر به شناسایی موفقیت‌آمیز به یک تکرار افزایش یافته CTG در بیماران مبتلا به آتاکسی نخاعی-مخچه‌ای تیپ ۸ شد.

کلون‌سازی موضعی

کلون‌سازی موضعی، شناسایی یک ژن بیماری را از روی مکانش در ژنوم انسان، بدون شناخت قبلی عملکردش صورت

1. waardenburg syndrom
2. synteny



شکل ۱-۴ مسیرهای شناسایی ژن‌های بیماری‌زا در انسان

می‌گیرد. این مفهوم همچنین به‌صورت علم ژنتیک معکوس[1] توصیف می‌شود زیرا مستلزم روشی برخلاف روش کلون‌سازی عملکردی است که در آن پروتئین نقطهٔ آغاز آنالیز است.

آنالیز پیوستگی

نقشه‌برداری ژنتیکی یا آنالیز پیوستگی، برمبنای فاصله ژنتیکی است که برحسب سانتی‌مورگان (cM) اندازه‌گیری می‌شوند. یک فاصلهٔ ژنتیکی (1cM) فاصلهٔ بین دو ژن است که ۱% نوترکیبی نشان می‌دهند یعنی این دو ژن در ۱% میوزها باهم به‌ارث نمی‌رسند و ۱ cM تقریباً برابر با یک مگاباز (یک میلیون باز) است. آنالیز پیوستگی اولین مرحله کلون سازی موضعی است که فواصل ژنتیک را برای آنالیز بیشتر توضیح می‌دهد.

آنالیز پیوستگی را می‌توان برای یک خانوادهٔ بزرگ منفرد یا برای چندین خانواده اجرا کرد اگرچه این کار بر این فرض استوار است که هیچ هتروژنی (ناهماهنگی) ژنتیکی وجود ندارد. استفاده از نشانگرهای ژنتیکی واقع در سراسر ژنوم به‌عنوان یک پویش یا **اسکن وسیع ژنومی** توصیف می‌شود. در دهۀ ۱۹۹۰، پویش‌های وسیع ژنومی از نشانگرهای میکروساتلیتی استفاده کردند (یک مجموعه تجاری حاوی ۳۵۰ مارکر رایج بود.) ولی امروزه ریزآرایه‌ها (میکرواوری) چندین میلیون SNP را با قدرت آماری بالا آنالیز می‌کند.

نقشه‌برداری اتوزیگوسیتی (همچنین به‌نام نقشه‌برداری هموزیگوسیتی نیز شناخته می‌شود.) شکلی قدرتمند از آنالیز پیوستگی مورد استفاده در نقشه‌برداری ناهنجاری‌های مغلوب اتوزومی در شجره‌نامه‌های نَسَبی (هم‌خون یا با ازدواج خویشاوندی) است. اتوزیگوسیتی زمانی اتفاق می‌افتد که اعضای مبتلای یک خانواده در لوکوس‌های ویژه‌ای هموزیگوت هستند زیرا آنها دارای یک جد مشترک یکسان هستند.

در میانه سال ۱۹۸۰، پیوستگی سیستیک فیبروزیس (CF) با کروموزوم ۷ به‌وسیلهٔ آزمایش تقریباً ۵۰ خانوادهٔ سفید پوست و با صدها مارکر DNA، معین شد. این ژن در ناحیه‌ای شامل ۵۰۰ kb بین مارکرهای *MET* و *D7S8* در باند کروموزومی 7q31-32 نقشه‌برداری شدند، یعنی زمانی که مشخص شد که اکثر

1. reverse genetics

کروموزوم‌های CF واجد مجموعه ویـژه‌ای از آلل‌ها برای این دو نشـانگر بودند (هاپلوتایپ‌های مشـترک) و این مارکرها تنها در ۲۵٪ کروموزوم‌های غیر CF این دو نشانگر یافت شدند. این یافته به‌صورت **عدم تعادل پیوسـتگی** توصیف می‌شـود و یک جهش شایع به‌علت اثر founder[1] (بنیان‌گذاریا موسس) را پیشنهاد می‌کند (فصل ۷).

مطالعات نقشـه‌برداری فیزیکی گسـترده نهایتـاً منجر به شناسـایی چهار ژن در درون فاصلهٔ ژنتیکی تعیین شـده توسـط آنالیز پیوستگی شـد و در ۱۹۸۹ یک حذف سه جفت بازی درون ژن گیرندهٔ داخل غشـایی فیبروز کیسـتی (*CFTR*) پیدا شد. این جهـش حذف فنیل آلانیـن ۵۰۸ (p.Phe508del) در تقریباً ۷۰٪ کروموزوم‌های CF و ۲-۳٪ کروموزوم‌های غیر CF وجود داشـت که با فراوانی ناقلین ۱ در ۲۵ سفید پوستان مطابقت دارد.

آنالیز کانتیگ[2]

هدف از آنالیز پیوسـتگی، کاهش ناحیهٔ پیوسـتگی تا حد ممکن به جهت شناسـایی یک ژن کاندید اسـت. مرحلهٔ بعد از این کار، پیش از انتشـار توالی ژنوم انسان، ساختن یک کانتیگ بود. این کانتیگ شـامل یک سری از قطعات هم‌پوشان از DNA کلون شـده اسـت که نمایانگر کل ناحیهٔ کاندید شده می‌باشد. سـپس این قطعات کلون شـده برای غربالگـری کتابخانه‌های DNA، در جستجو برای جزایر CpG (که معمولاً نزدیک به ژن‌ها قرار گرفته‌اند)، برای زوبلات[3] (انتخاب برمبنای حفاظت شـدگی تکاملـی) و برای به‌دام انداختن اگـزون (exon trapping) (برای شناسایی نواحی کدکننده از طریق جایگاه‌های پردازش کارکردی) استفاده شدند. نیاز به کلون کردن ناحیه مورد سبب ایجاد عبارت «کلونینگ ژن» برای یک بیماری به‌خصوص منجر شد.

ناهنجاری‌های کروموزومی

گاهی اوقات افرادی با ناهنجاری‌های تک‌ژنی تشخیص داده شده‌اند که دارای ناهنجاری‌های ساختاری کروموزومی نیز هستند. اولین نشانه اینکه ژن مسئول دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) واقع بر بازوی کوتاه کروموزوم X، به واسـطه شناسـایی تعدادی از زنان مبتـلا به DMD بود که واجد یـک بازآرایی کروموزومی بین یک کرومـوزوم اتوزوم و یک ناحیهٔ ویژه از بازوی کوتاه یکی از کروموزوم‌های X آنها می‌باشـد. جداسـازی کلون‌های DNA دربرگیرنده ناحیه‌ای از کروموزوم X حامل بازآرایی منجر شـد در یکی از زنها اطلاعات نقشه‌برداری ژنی مفصل‌تر حاصل شود و در نهایت منجر به کلون کردن ژن *DMD* یا دیستروفین شد.

همزمان با این مشاهدات، مردی با سه بیماری وابسته به X گزارش شد: DMD، بیماری گرانوماتوز مزمن و رتینیت پیگمنتوزا[4] (رنگدانه‌ای شـدن و التهاب شبکیه). این مرد همچنین دارای یک گروه خونی غیرمعمول وابسـته به X در گلوبولهای قرمز خود بود که به‌عنوان فنوتیپ مک‌لود[5] شـناخته می‌شود. پیشنهاد شد که او می‌تواند واجـد حذفی در تعدادی از ژن‌ها بـه انضمام ژن *DMD* روی بـازوی کوتاه کروموزوم Xاش باشـد یا چیـزی که امروزه به‌صورت «**سـندرم ژنی مجاور**[6]» به کار می‌برند. آنالیز مشتمل بر جزئیات کروموزوم پرومتافازی این حالت را تایید کرد. DNA گرفته شده از این فرد در مقادیر بسـیار زیاد جهت هیبریداسیون رقابتی مجدد تحت شـرایط ویژه استفاده شد و همراه با افراد واجد چندین کرومـوزوم X به‌جهت غنی کردن توالی‌های DNAای که آن مرد فاقد آنها بود، بـه این روش اصطلاحاً تکنیک باز اتصالی[7] افزایش یافتـه فنولی یا pERT[8] می‌گویند که جداسـازی کلون‌های DNA حاوی بخش‌هایی از ژن *DMD* را ممکن ساخت.

ژن‌های کاندید

جسـتجوی پایگاه‌های اطلاعاتی بـرای ژن‌هایی که دارای عملکرد احتمالـی درگیر در بیماری‌زایی یـک ناهنجاری توارثی هسـتند نیز می‌تواند آنچه را که به‌عنوان **ژن‌های کاندید** شـناخته می‌شـود، پیشـنهاد دهد. چنانچه یک بیماری بـرای یک ناحیه کروموزومی خاص نقشه‌برداری شده باشد، هر ژنی که در آن ناحیه نقشه‌برداری شـود، یک ژن کاندید موضعی می‌باشد. ممکن است اطلاعات مربوط به الگوی بیان ژن، زمان‌بندی آن و توزیع بافتی و انواع سـلولی نیز مطرح کند که یک ژن یا ژن‌های کاندید موضعی خاص، با احتمال بیشـتری مسئول ویژگی‌های فنوتیپی دیده شده در افراد مبتـلا به یک ناهنجاری تک‌ژنی ویژه هسـتند. تعدادی از برنامه‌های کامپیوتری توسـعه یافته اند که می‌توانند پایگاه‌های اطلاعاتی توالـی DNA ژنومی را برای یافتن تشـابه در توالی با ژن‌های شناخته شده جستجو کنند و همچنین می‌توانند توالی‌های

۱. اثر founder یا بنیان‌گذار = اختلالات ژنتیکی خاصی می‌توانند در جمعیت‌های ویژه‌ای نسبتاً شایع باشند، که می‌تواند بدین‌جهت باشد که تمامی افراد جمعیت از تعداد کمی افراد اجدادی منشاء گرفته‌اند که یک یا چند نفر آنها دارای یک اختلال خاص بوده‌اند.

۲. contig = نقشه یک کروموزوم به فرم نشان‌دهندهٔ نواحی‌ای از آن، که باهم هم‌پوشانی دارند. نقشـه‌های contig مهم‌اند زیرا توانایی مطالعه قطعهٔ کامل و اغلب بزرگی از ژنوم را فراهم می‌کنند (م).

3. zoo blotting

4. Retinitis pigmentosa
5. Mcleod
6. contiguous gene syndrome
7. reassociation
8. phenol enhanced reassociation technique

DNA مختـــص تمـــام ژن‌ها، مثل نقـــاط حفاظت شـــده اتصال اینترون- اگزون، توالی‌های پروموتر، جایگاه‌های پلی‌آدنیلاســـیون و چهارچوب خوانش باز (ORFs)[1] را نیز بیابند

شناســـایی یک ژن مشابه با یک ژن شـــناخته شدهٔ مسبب یک ناهنجاری وراثتی تشـــخیص داده شده می‌تواند آن را به‌عنوان یک ژن کاندید احتمالی بـــرای سایر نـــاهنجاری وراثتی دارای فنوتیپ مشابه پیشـــنهاد کند. برای مثال شناسایی جهش‌هایی در ژن کانکســـین ۲۶[2] (که برای یکی از پروتئین‌هایی رمز می‌کند که اتصالات منفذ دار را بین ســـلول‌ها می‌ســـازند) که مسبب اختلال شنوایی حسی عصبی یا ناشنوایی می‌باشد منجر به شناسایی سایر کانکســـین‌های مسئول اختلال شـــنوایی وراثتی یا ناشنوایی شده است.

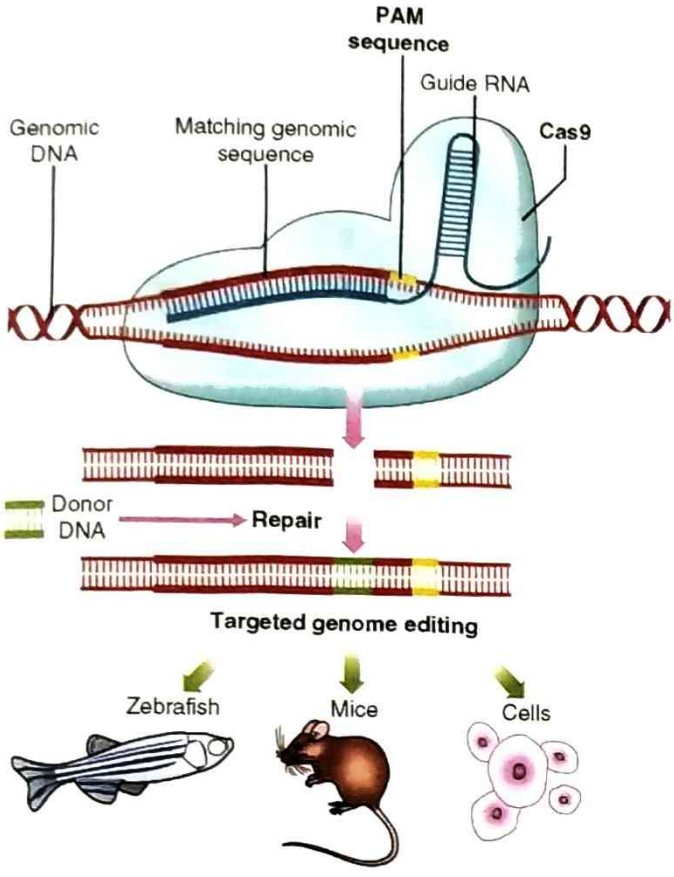
آزمایشـــات تأییدی که یـــک ژن کاندید همان ژن بیماری است

یافتن جهش‌های از دســـت دادن عملکـــرد یا جهش‌های مختلـــف چندگانهٔ کـــه باعث یـــک فنوتیپ می‌شـــوند مدرکی متقاعدکننـــده را فراهم می‌آورد که یک ژن بالقـــوه کاندید، (در واقع) در ارتباط با یک بیماری است. برای مثال در نبود اطلاعات عملکردی در اثبات تأثیـــر جهش p.Phe508del بر روی پروتئین CFTR، تأییـــد این‌که جهش‌هایی در ژن *CFTR* مســـبب فیبروز کیستی بوده‌اند توســـط جهش بی‌معنی[3] p.Gly542X امکان‌پذیر شد.

تایید بیشـــتر به اینصورت حاصل شـــد کـــه ژن کاندید در بافت‌هـــای مربوطه در مراحل مرتبط تکوینی بیان می‌شـــود. تهیه یک مدل حیوانی ترانســـژنیک به‌وسیله وارد کردن هدف‌دار جهش درون ژن همولوگ در ســـایر گونه‌ها که اشکال فنوتیپی مشابه با موارد مشاهده شـــده در افراد مبتلا به ناهنجاری را نشان می‌دهد و یا برگشـــت فنوتیپ طبیعی توسط ترانسفکسیون[4] ژن طبیعی به داخل یک رده ســـلولی، مدرک نهایی را دال بر این‌که ژن کاندید و ژن بیماری یکی بوده و یکسان هستند، فراهم می‌کند.

تولید حیوانات ترانســـژنیک زمان‌بر و پرهزینه اســـت، ولی یک تکنولوژی ویراستاری ژنومی جدید به‌نام CRISPER/CAS9[5] (خوشـــه‌های منظم تکراری کوتـــاه و پالیندرومیـــک) یک ابزار قدرتمنـــدی جهت بررســـی موتاســـیون ژنتیکـــی در بیماران در

1. open reading frames
2. connexin 26
3. nonsense
4. transfection: آلوده کردن یک سلول با DNA. م آزاد
5. Cluster regularly interspaced short palindromic repeat



شـــکل ۲-۴: تصویر شـــماتیک ویرایش ژنـــوم با اســـتفاده از فن آوری CRISPR/Cas9. یک RNA راهنمـــا (gRNA) برای مطابقت با ناحیه ژنومی مورد نظر طراحی شده اســـت. مولکول gRNA برای هدف قرار دادن توالی ژنومی حدود ۱۹ تا ۲۳ جفت باز در ســـمت '۵ توالی PAM (توالی NGG) طراحی شـــده، این gRNA نوکلئـــاز Cas9 را به محل مورد نظر جذب می‌کند و دو رشـــته را به کار می‌گیرد (با قیچی نشـــان داده می‌شـــود). توالی DNA دهنده از طریق تعمیر وابسته به همولوژی وارد توالی هدف شـــده است. از فناوری CRISPR/Cas9 می‌توان برای تولید ســـلول‌های اصلاح شده انســـانی و یا باکتریایی جهت مطالعات آزمایشگاهی in vitro یا طیف وسیعی ازمدل‌های مختلف حیوانی برای بررسی شرایط in vivo استفاده کرد.

سیستم‌های ســـلولی یا مدل‌های حیوانی است (شکل ۲-۴). این سیســـتم از یک RNA راهنما (gRNA) اســـتفاده می‌کند که به وسیله توالی‌های مکمل (بخش‌هایی از توالی هدف که با gRNA جفت شده اســـت م) از نوکلئاز Cas9 برای لکوس هدف استفاده می‌کند تا شکســـت دو رشـــته‌ای در DNA (DSB)[6] انجام شود. (به این مفهوم که gRNA با توالی هدف خود جفت شده و نوکلئاز cas9 از محل اتصال سبب شکست DNA دو رشته ایی می‌شود م) (این DSBهـــا می‌توانند برای برخی از توالی‌های خاص از طریق مکانیســـمی که با سیستم ترمیمی شباهت دارد (ترمیم به واسطه

6. DSB: Double Strand Breaks

همولوژی) جهت ایجاد تغییرات خاص استفاده شوند.) به وسیله ریزتزریق RNA سنتز شده و توالی DNA دهنده به زیگوت موش امکان ایجاد مدل‌های موشی دارای یک جهش ژنی خاص در مدت چند ماه وجود دارد.

پروژهٔ ژنوم انسان

آغاز و سازمان‌دهی پروژهٔ ژنوم انسان

مفهوم نقشه‌ای از ژنوم انسان، خیلی وقت پیش در سال ۱۹۶۹ توسط ویکتور مک‌کیوسیک (شکل ۵-۱)یکی از پدران بیان‌گذار علم ژنتیک بالینی پیشنهاد شد. کارگاه‌های نقشه‌برداری ژن انسان به‌طور منظم از سال ۱۹۷۳ برای تلفیق داده‌های نقشه‌برداری، برگزار شدند. ایدهٔ پروژهٔ ژنوم انسانی از جلسه ایی در سال ۱۹۸۶ ناشی شد. پروژهٔ ژنوم انسان در ۱۹۹۱ با بودجهٔ تخمینی سالانهٔ ۷/۲ بیلیون دلار آمریکا آغاز شد. به‌زودی سایر کشورها، به‌ویژه فرانسه، انگلستان و ژاپن، پروژه را با برنامه‌های عظیم ملی ژنوم انسانی خودشان دنبال کردند و متعاقباً تعدادی از سایر کشورها به آنها پیوستند. این پروژه‌های ملی جداگانه همگی توسط سازمان ژنوم انسان (HUGO) هماهنگ شد و یک سازمان بین المللی تقویت همکاری بین دانشجویان ژنوم نیز ایجاد شد.

ضمن این‌که هدف کلیدی پروژهٔ ژنوم انسانی توالی‌یابی همهٔ 3×10^9 جفت باز ژنوم انسان بود، این هدف فقط یکی از شش هدف اصلی تحقیقات انجام شده در پروژهٔ ژنوم انسان بود.

توالی‌یابی ژنوم انسان

اگرچه به‌نظر می‌رسد که توالی‌یابی کل ژنوم انسان هدف اصلی و بدیهی پروژهٔ ژنوم انسان باشد، اما در اصل این طرح پیشنهادی آن‌طور که به‌نظر می‌رسید ساده نبود. ژنوم انسان شامل قطعات بزرگی از DNA تکراری است که اغلب از نظر تکنیکی به سختی کلون و توالی‌یابی می‌شوند. به‌علاوه جمع‌آوری داده‌های مربوط به توالی کل ژنوم، اتلاف وقت به‌نظر می‌رسد، زیرا تنها بخش ناچیزی ازژنوم از توالی‌های بیان‌شونده یا ژن‌هایی تشکیل شده‌اند که بیشترین اهمیت زیست‌شناختی و پزشکی را دارند. علاوه بر این بزرگی جنبه توالی‌یابی کل 3×10^9 جفت باز ژنوم انسان طاقت‌فرسا به‌نظر می‌رسید. با فن‌آوری توالی‌یابی متداول، یعنی روشهایی که در اوایل دههٔ ۱۹۹۰ بکار می‌رفت، تخمین زده شد که یک نفر کارشناس آزمایشگاه بتواند تا تقریباً ۲۰۰۰ جفت باز را در هر روز توالی‌یابی کند.

پروژه‌های درگیر در توالی‌یابی سایر ارگانیسم‌هایی با ژنوم‌های کوچکتر نشان داد که چقدر کار موردنیاز است و این‌که چگونه سرعت تهیه کردن داده‌های توالی‌یابی با توسعه فن‌آوری‌های جدید DNA افزایش یافت. برای مثال در کوشش‌های اولیه برای تهیهٔ اطلاعات توالی ژنوم مخمر، با همکاری بین‌المللی ۳۵ آزمایشگاه در ۱۷ کشور از سال ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۵ استفاده شد تا تنها ۳۱۵۰۰۰ جفت باز از کروموزوم شمارهٔ ۳، یعنی یکی از ۱۶ کروموزوم مخمر که باهم ۱۴ میلیون جفت باز ژنوم مخمر را تشکیل می‌دهند، توالی‌یابی شد. با این وجود، پیشرفت‌ها در فن‌آوری‌های DNA باعث شد که تا اواسط ۱۹۹۵ بیش از نیمی از ژنوم مخمر توالی‌یابی شود و توالی ژنومی کامل آن سال بعد گزارش شد.

پیشرفت‌های بیشتر در فن‌آوری توالی‌یابی DNA منجر به انتشار (چاپ) توالی کامل نماتود سنورابدیتیس الگانس[1] در ۱۹۹۸ و ۵۰ میلیون جفت باز توالی DNA کروموزوم شمارهٔ ۲۲ انسان در انتهای ۱۹۹۹ شد. به‌عنوان نتیجهٔ این پیشرفت‌های تکنیکی، پیش‌نویس کار توالی‌یابی که ۹۰% ژنوم انسان را پوشش می‌داد در فوریهٔ ۲۰۰۱ منتشر شد. توالی اتمام‌یافته (با پوشش بیش از ۹۹%) دو سال زودتر از برنامه زمان‌بندی شده در آوریل ۲۰۰۳، در پنجاهمین جشن سالگرد کشف مارپیچ دو رشته‌ای DNA اعلام شد. هم اکنون محققان به کاتالوگ کامل ۲۰۰۰۰۰ ژن دسترسی دارند و توالی ژنوم انسان تحقیقات پزشکی زیستی را برای دهه‌های پیش رو پشتیبانی خواهد کرد.

مسائل اخلاقی، قانونی و اجتماعی پروژهٔ ژنوم انسان

پیشرفت‌های سریع در علم و کاربرد پیشرفت‌های حاصل از پروژهٔ ژنوم انسان، مسائل اخلاقی پیچیده‌ای را هم برای فرد و هم برای جامعه مطرح کرده است. این مسائل کسانی را درگیر می‌کند که رابطهٔ مستقیم و کارکردی با قضیه دارند مانند کسی که اطلاعات ژنتیکی را در اختیار دارد و باید با توجه به محرمانه بودن و رازداری آنها را کنترل کند؛ کسی که مجاز به دسترسی به آنها است و چگونگی دسترسی او؛ این‌که آیا این اطلاعات باید توسط کارفرماها، مدارس و غیره مورد استفاده قرار گیرند؛ تأثیر روحی-روانی و بدنامی‌های بالقوه اجتماعی در افرادی که دارای نتیجه آزمایشات ژنتیکی مثبت می‌باشند و همچنین از آزمایشات ژنتیکی جهت تصمیم‌گیری در تولید مثل نیز استفاده می‌شود. از جنبه دیگر می‌توان از ژن درمانی و امکان بهبود ژنتیک در درمان اختلالات و بیماری‌های ژنتیکی و ناتوانی‌هایی که ژنتیکی هستند استفاده کرد مانند استفاده از ژن درمانی جهت درمان ترس از ارتفاع و آخرین

1. nematode caenorhabditis elegans

مورد استفاده از تکنولوژی ژنومیک و ژنتیک جدید در موارد تجاری که وابسته با حفظ حق مالکیت و ثبت اختراع می‌باشد.

تکامل بیوانفورماتیک

برای موفقیت کلی پروژه ژنوم انسان وجود بیوانفورماتیک ضروری بود. این یک علم میان رشته‌ای است که توسعه روش‌ها و ابزارهایی برای درک اطلاعات بیولوژیکی می‌باشد. بیوانفورماتیک مسئول استقرار امکانات جهت جمع‌آوری، طبقه‌بندی، سازماندهی، تفسیر، تجربه و تحلیل و برقراری ارتباط داده‌ها در پروژه‌ها در جامعه بزرگ علمی می‌باشد. برای هر فرد درگیر در هر جنبه پروژه ژنوم انسان حیاتی است که به داده و اطلاعات به دست آمده از آن دسترسی سریع و آسان داشته باشد. انتشار این اطلاعات از طریق برقراری تعداد زیادی از پایگاه‌های الکترونیکی قابل دستیابی در شبکه گسترده جهانی در اینترنت (پیوست در آخر کتاب) در معرض استفاده همگان قرار گرفت. این موارد شامل پایگاه‌های اطلاعاتی پروتئین و توالی DNA (برای مثال Gene Bank و EMBL)، اطلاعات ژنومی تفسیر شده (مانند Ensembl و بیوانفورماتیک ژنومی UCSC و کاتالوگ بیماری‌های وراثتی در انسان (توارث مندلی online در انسان یا OMIM) می‌باشد.

ژنومیکس مقایسه‌ای[1]

علاوه بر پروژهٔ ژنوم انسان، پروژه‌های ژنومی جداگانه‌ای برای تعدادی از دیگر گونه‌ها یا همان ارگانیسم‌های مدل وجود دارند. اینها شامل ارگانیسم‌های متنوع پروکاریوتی از قبیل باکتری *E.coli* و **هموفیلوس آنفلوآنزا** و به‌علاوه ارگانیسم‌های یوکاریوتی از قبیل **ساکارومایسس سرویزیه** (مخمر)، *C.* **الگانس** (کرم پهن)، **دروزوفیلا ملانوگاستر** (مگس میوه)، **موس موسکلوس**[2] (موش)، **راتوس نروژیکوس**[3] (رت) ماهی بادکنکی[4]، پشه و ماهی گورخری[5] هستند. پروژه ژنومیک مقایسه‌ای بسیاری از ژن‌های جدید را مشخص کرده است و در پروژه ژنوم انسان اهمیت حیاتی دارد زیرا نقشه برداری همولوگ‌های انسانی آن می‌تواند ژن‌های جدیدی را برای بیماری‌های وراثتی در انسان معین کند.

ژنومیکس عملکردی (کارکردی)

دومین مسیر اصلی که در آن ارگانیسم‌های مدل ثابت کردند که در پروژهٔ ژنوم انسان ارزشمندند به‌وسیلهٔ فراهم کردن ابزاری در تعقیب بیان ژن‌ها و عملکرد فرآورده‌های پروتئینی‌شان در رشد طبیعی و همین‌طور عدم عملکرد آنها در بیماری‌های وراثتی بود. این روند را اصطلاحا **ژنومیکس عملکردی** می‌خوانند.

فراتر از پروژه ژنوم انسان

هدف از ژنومیک عملکردی برای درک بهتر و ایجاد ارتباط بین ژنوم ارگانیسم و فنوتیپ آن می‌باشد، که رویکردهای ممکن بسیار متفاوتی برای آن وجود دارد. بطور مثال توانایی در ایجاد موتاسیون‌های هدف در ژن‌های خاص منجر به تولید حیوانات مدل می‌شود که جهت مطالعه اساس تکوینی بیماریزایی برپایه اختلالات ارثی انسانی به کار می‌رود و این آزمایش کاملاً امنیت دارد و در ژن درمانی و سایر شیوه‌های درمانی به کار می‌رود. ژنومیک عملکردی شامل تعدادی از اومیک‌ها (omics) است مانند ترانسکریپتومیکس (علم بیان ژن)، پروتئومیکس (بیان پروتئین) و متابولومیکس (بررسی متابولیسم) می‌باشد.

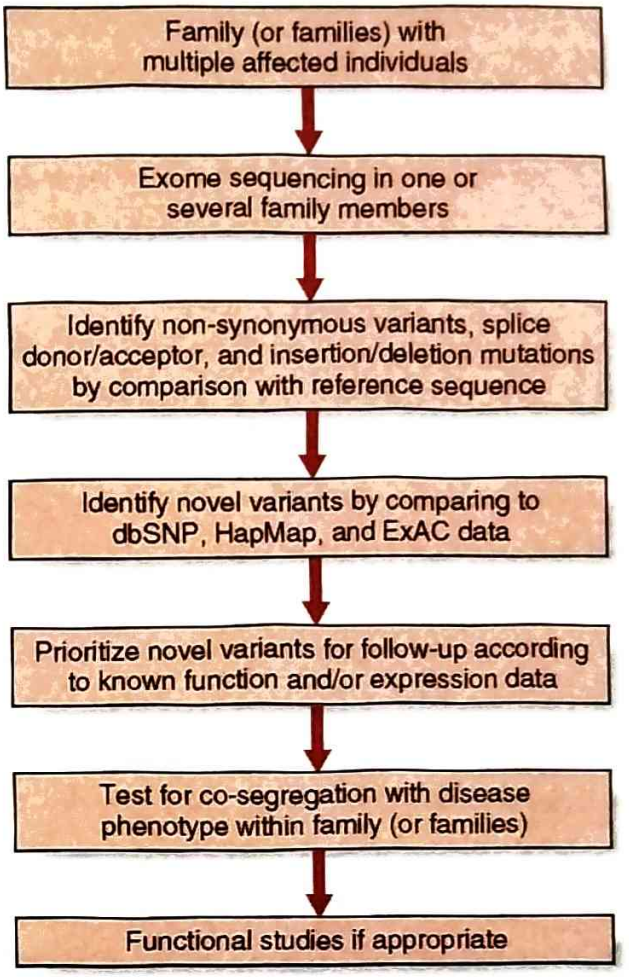
فعالیت و بیان ژن‌هایی که قابلیت سنتز پروتئین را دارند براساس رگولوم[6] تنظیم می‌شود. عناصر DNA شامل نواحی تنظیمی (پروموتور- افزاینده‌ها و بازدارنده‌ها) به همراه نواحی ساختاری کروماتین و هیستون‌های تغییر یافته می‌باشد. هدف پروژه بین‌المللی[7] ENCODE شناسایی تمام عملکرد DNA ژنومی در نواحی کدکننده و غیرکدکننده می‌باشد. در سال ۲۰۱۲ حدود ۳۰ مقاله با عنوان بیولوژی ژنوم و تحقیقات ژنوم در مجله نیچر به چاپ رسید. برطبق گزارشات منتشر شده بیش از ۸۰% از ژنوم انسان در تنظیم بیان ژن کارایی دارد و نواحی غنی از GWAS SNPs در داخل نواحی غیر کد کننده عملکردی قرار دارند.

درک بهتر بین ژن و تنوع DNA زمانی به وجود می‌آمد که پروژه بررسی بیان ژنوتیپ- بافت در ۴۰ بافت مختلف بر روی ۹۰۰ اهداکننده عضو انجام گرفت. که نتایج حاصل از این طرح نشان داد که پارامترهای مختلفی می‌تواند بر روی یک بافت و یا محدوده بافتی اثر بگذارد و یا گروهی از پارامترها می‌توانند بر روی چندین بافت اثر بگذارند اما درجه تغییر این پارامترها در بافت‌های مختلف متفاوت است.

شناسایی علت اختلالات تک ژنی به وسیله توالی یابی نسل بعد

تکنولوژی جدید توالی‌یابی (فصل ۵) انقلابی در شناسایی

1. Comparative Genomics
2. Mus musculus
3. Rattus norvegicus
4. Fugu rubripes rupripes (puffer fish)
5. Zebrafish
6. regulome
7. Encgleopedia of DNA Element



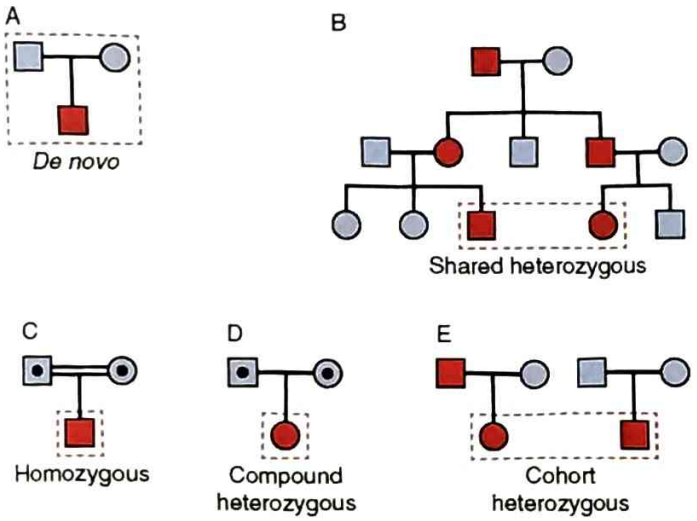
شکل ۳-۴: استراتژی شناسایی ژن بیماری با استفاده از توالی‌یابی اگزوزوم

بیماری ژنتیکی انسانی به وجود آورده است. از سال ۲۰۱۰، تعداد بیماری‌های ژنتیکی براساس دانسته‌های مولکولی از ۲۷۰۰ به ۵۰۰۰ نوع بیماری افزایش یافته است. ماهانه ۱۰ نوع جدید از این قبیل بیماری‌ها به این لیست اضافه می‌شود. که پیش‌بینی می‌شود تعداد باقی مانده بیماری‌های تک ژنی نیز تا آینده نزدیک مشخص خواهند شد.

توالی‌یابی اگزومی[1]

یکی از اولین موفقیت‌های صورت گرفته از تکنولوژی نسل بعد برای شناسایی بیماری‌های ژنتیکی مربوط به توالی‌یابی اگزومی می‌باشد (شکل ۴-۴) پژوهشگران به واسطه این تکنولوژی توانستند جهش در ژن DHODH را در سندروم میلر شناسایی کنند. تقریباً ۱۶۴۰۰۰ ناحیه شامل اگزون‌ها و نواحی حفاظت شده پیرایش (که به طورکامل شامل ۲۷ mb می‌باشد) در دو جفت خواهر و برادر مبتلا و پروباند دو خانواده دیگر توالی‌یابی شد. براین اساس واریانت‌های ناهمسان جایگاه پیرایش دهنده - گیرنده و

1. Exome



شکل ۴-۴: راهکارهای شناسایی ژن بیماری توسط توالی‌یابی اگزوم یا توالی‌یابی ژنوم. ناحیه‌های نقطه چین قرمز رنگ نشان دهنده افراد درون شجره نامه است که نمونه‌های آنها توسط توالی‌یابی اگزوم یا ژنوم تجزیه و تحلیل می‌شوند. (A) تجزیه و تحلیل تریو یک بیمار مبتلا و والدین سالم غیر خویشاوند او برای تشخیص جهش‌های هتروزیگوت جدید (B) روش پیوند ازترتیب دو فرد با حداکثر فاصله خویشاوندی دریک شجره نامه غالب برای شناسایی واریانت‌های هتروزیگوت مشترک حاوی جهش بیماری‌زا (C) تجزیه و تحلیل یک پروباند در شجره نامه با ازدواج فامیلی برای شناسایی جهش‌های هموزیگوت در ژنی واقع در ناحیه‌ای هموزیگوت (D) تجزیه و تحلیل یک پروباند متولد شده از والدین سالم و غیر خویشاوند برای شناسایی جهش‌های هتروزیگوت مرکب در یک ژن منفرد. (E) تجزیه و تحلیل کوهورت افراد مبتلای غیر خویشاوند که فنوتیپ مشخصی را با هم به اشتراک دارند برای شناسایی جهش‌های هتروزیگوت در یک ژن یکسان.

جهش‌های حذفی -درجی در نواحی کد کننده که نزدیک به۵۰۰۰ ژن بودند در این دو جفت خواهر و برادر مبتلا شناسایی شد. سپس به وسیله دو پایگاه داده HaPMaP, dbSNPs واریانتها فیلتر شدند و واریانتهای جدید در کمتر از ۵۰۰ ژن حاصل شد. که با آنالیز داده‌های تلفیقی از این چهار فرد مبتلا مشخص شد ژن DHODH دارای دو الل جهش یافته در هر یک از چهار فرد دارای اختلال وجود دارد.

قبل از انجام توالی‌یابی اگزومی برای شناسایی علت اختلالات تک ژنی باید استراتژی مناسب با ساختار شجره‌نامه، انتخاب **case**ها (افراد مبتلا) برای توالی‌های اگزومی و نوع توارث اهمیت دارد (شکل ۵-۴).

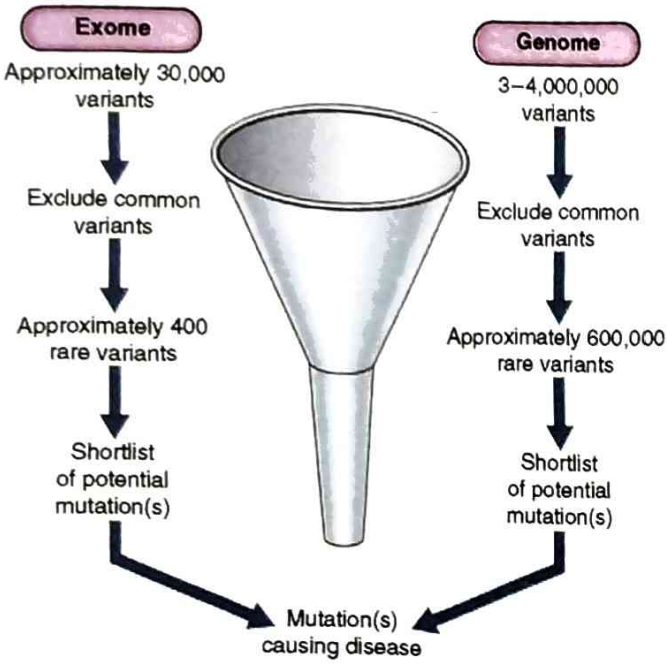
استراتژی بسیار موفقیت‌آمیز «آنالیزتریو» برای تشخیص جهش‌های هتروزیگوتی از نو[2] است که باعث کاهش شایستگی

2. denovo

جدول ۲-٤ استراتژی تشخیص ژنهای بیماری توسط توالی‌یابی اگزوم

استراتژی	مثالهایی از اختلالات با ژنهای شناسایی شده جدید عامل ایجاد بیماری
آنالیز تریو برای شناسایی جهش‌های هتروزیگوت از نو	ناتوانی ذهنی، اوتیسم، اختلالات تکوینی
شناسایی جهت‌های هتروزیگوت با استفاده از آنالیز پیوستگی با توالی‌یابی در خویشاوندان دور در یک شجره غالب	بیماری شارکوت ماری توث (DYNC1H1)
توالی‌یابی پروباند در یک شجره خویشاوندی جهت تشخیص موتاسیون هموزیگوت	آلبینیسم چشمی پوستی و نوتروپنی (دریک بیمار)
توالی‌یابی پروباند در تشخیص موتاسیون‌های هتروزیگوت مرکب در خانواده با ازدواج غیر خویشاوندی	سندرم میلر و سندرم Sensenbrenner
توالی‌یابی کوهورت در افراد مبتلا با فنوتیپ معین	سندرم کابوکی

بقای بیولوژیکی می‌شود (در این اختلالات یا سن افراد به باروری نمی‌رسد یا قادر به باروری نیستند.) ژنوم فرد مبتلا با والدین غیرمبتلا و غیرخویشاوند توالی‌یابی می‌شود و واریانتها جهت شناسایی هتروزیگوت‌های بالقوه جداسازی می‌گردد. واریانت‌های بالقوه مضر و هتروزیگوت فقط در افراد پروباند معین شوند. اگر نمونه‌های والدی در دسترس نباشد می‌توان از آنالیز کوهورت استفاده کرد تا افراد بیمار غیر خویشاوند که فنوتیپ‌های معینی را نشان می‌دهند، شناسایی شوند. این فنوتیپ‌ها نتیجه موتاسیون هتروزیگوت در یک ژن هستند. در شجره نامه غالب با چندین بیمار می‌توان از آنالیز پیوستگی بهره برد تا توالی یابی جهت تعیین واریانت‌های هتروزیگوت مشترک حاوی موتاسیون بیماری‌زا در دو فرد مبتلا با حداکثر رابطه خویشاوندی انجام شود. با توجه به اینکه هر فردی به طور بالقوه حدود ۱۰۰ واریانت زیان‌آور کدکننده پروتئین را دارد، دو عضو مبتلای خانواده با فاصله چهار تقسیم میوز توالی‌یابی شدند و حدود ۱۲ واریانت ژنی حاصل شد. توالی یابی یک فرد مبتلا برای شناسایی اختلالات مغلوب که علت آن جهش‌های هتروزیگوت مرکب است می‌تواند انجام شود. برای شجره نامه‌های خویشاوندی، توالی یابی یک فرد بیمار، بسیاری از موتاسیون‌های هموزیگوت را در ژن‌هایی که در جایگاه هموزیگوت



شکل ۵-۴ فیلتر کردن واریانت‌های شناسایی شده توسط توالی‌یابی اگزوم و ژنوم برای شناسایی جهش‌های بیماری‌زا که عامل بیماری نادر هستند.

قرار گرفته اند مشخص کند. کاربرد این تکنیک منجر به شناسایی صدها ژن جدید عامل بیماری می‌شود (جدول ۲-۴).

پس از انتخاب تعدادی بیمار مناسب برای توالی یابی ژنوم و اگزوم، مرحله حیاتی بعدی جداسازی واریانت‌های شناسایی شده است که لیست کوتاهی را که شامل علت موتاسیون‌های ژنتیکی می‌باشد، باقی بماند. این لیست متکی به بیوانفورماتیک است که انتخاب واریانت‌ها بر طبق اثر عملکردی می‌باشد و حذف واریانت‌های رایج با استفاده از شبکه اطلاعاتی عمومی می‌باشد. هنگامیکه توالی یابی نسل بعد انجام می‌شود حجم و پیچیدگی تولید اطلاعات بسیار زیاد می‌باشد در اینجا بیوانفورماتیک به طور ویژه گسترش یافته است. هزینه انجام توالی‌یابی نسل بعد کمتر است و توالی‌یابی ژنومی به جای توالی یابی اگزومی امکان‌پذیر می‌باشد. توالی یابی ژنومی به زمان و فرایندهای دستی و آزمایشگاهی کمتری نیاز دارد. و میتواند اغلب انواع جهش‌ها را اعم از جهش‌های اینترونی، جهش‌های تنظیمی و بازآرایی‌های متعادل کروموزومی را شناسایی کند. به هر حال این تکنیک منجر به افزایش ذخیره داده‌ها می‌شود و آنالیز ۳ الی ۴ میلیون واریانت در هر ژنوم در مقایسه با حدود ۳۰۰۰۰ واریانت در هر اگزوم را انجام می‌دهد. در حالیکه درک فعلی، از اهمیت بالینی واریانتهای غیرکدکننده (اینترونی) محدود است و تلاش‌های تحقیقاتی زیادی در این محدوده متمرکز شده است.

مفاهیم بنیادی

۱- روش‌های مستقل از وضعیت، برای شناسایی ناهنجاری‌های تک‌ژنی عبارتند از: کلون‌سازی، عمل شناسایی ژن‌ها از روی شناخت توالی پروتئین و کاربرد مدل‌های جانوری.

۲- کلون‌سازی (همسانه‌سازی) موضعی، شناسایی یک ژن، برمبنای مکان کروموزومی آن را توصیف می‌کند. ناهنجاری‌های کروموزومی یا الگوهای جانوری با برجسته‌سازی نواحی کروموزومی ویژهٔ مورد نظر، می‌تواند به این رویکرد کمک کند. پایگاه‌های اطلاعاتی ژنتیکی با اطلاعات مربوط به توالی بازی ژنوم انسان، هم اکنون احتمال شناسایی ژن در silico را به‌عنوان یک واقعیت، تحقق بخشیده‌اند.

۳- این تأکید که یک ژن خاص مسئول یک ناهنجاری وراثتی خاص است، می‌تواند با مطالعات بیان نموی و بافتی، مطالعات کشت سلولی در خارج از محیط زنده یا واردسازی و تجزیه و تحلیل جهش‌ها در یک ژن همولوگ (هم‌ساخت) در گونه‌ای دیگر، به‌دست آید. در نتیجه، کالبدشناسی ژنوم انسان، به‌طور مداوم در حال روشن‌تر شدن است.

۴- یکی از اهداف پروژهٔ ژنوم انسان، تعیین توالی ژنوم می‌باشد. توالی‌یابی با یک کنسرسیوم[1] بین‌المللی در سال ۲۰۰۳، پایان یافت و در نتیجه، شناسایی ژن‌های بیماری‌های انسانی را آسان‌تر نمود.

۵- توالی یابی نسل بعد به روند کشف ژن بیماری‌های جدید بسیار سرعت بخشید و حدود ۸۰ درصد اساس ژنتیک و تقریباً ۶۰۰۰ اختلال تک ژنی را شناسایی کرده است.

۶- تلاش‌های تحقیقاتی بر روی درک نقش DNAهای غیرکدکننده در کنترل بیان ژن تمرکز کرده است و اینکه چطور این DNAها در ایجاد بیماری‌های انسانی نقش دارند.

1. Consortium

نکات بیشتر بدانیم استراخان ۲۰۱۹

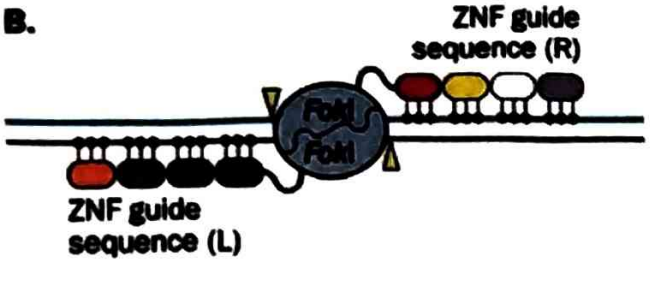
۱. ترانسفکشن : استفاده از روشهای انتقال شیمیایی یا غیر ویروسی به داخل سلول پستاندار را گویند. و در صورت انتقال ویروسی ترانس داکشن گویند. در سیستم باکتریایی ترانی فکشن به معنای گرفتن DNA ویروسی برهنه است در حالیکه انتقال DNA پلاسمیدی یا ژنومی عریان به باکتری ترانس فورماسیون گویند و در سلول پستاندار ترانس فورماسیون به معنای تغییراتی در ژنوم است که سبب سرطانی شدن سلول می‌شود. (شکل ۱)

۲. از طریق ترانس فورماسیون انکوژنها در سلول‌های سالم می‌توان آنها را سرطانی کرد و لاین سلول نامیرا ایجاد کرد مثلا بسیاری از لاین‌های سلولی نامیرا از طریق انتقال انکوژن متعلق به SV40 یعنی large T Ag بزرگ که به P53 و Rb متصل می‌شود ایجاد شده است. از معایب این سلول‌های نامیرا عدم پایداری ژنوم و آنیوپلوئیدی است.

۳. جهت ایجاد سلولهای نامیرای یوپلوئید می‌توان روی فعالسازی TERT کار کرد

۴. جهت ویرایش ژن می‌توان از روش نوترکیبی همولوگ استفاده کرد که این فرایند اساس کراسینگ اور دارد و در ترمیم چنگال همانند سازی متوقف شده کارایی دارد میزان نوترکیبی همولوگ در پستانداران کم است

۵. ویرایش ژنوم توسط اندونوکلئازهای مختص جایگاه دارای یک دومن شکننده DNA و یک دومن ماژولی متصل شونده به DNA نیز انجام می‌شود. یکی از این اندونوکلئازها انگشت روی است که دارای دومن نوکلئازی اتصال به DNA متفاوت هستند. دومن نوکلئازی آنها از FOKI گرفته می‌شود که نوکلئازی هست که دومن متصل شونده به DNA و نوکلئازی از هم جدا هستند و دومن متصل شونده به DNA از پیوستن چهار انگشت روی ایجاد شده است. عموما از نوکلئازهای هترودایمر استفاده می‌شود که هر کدام از دومن متصل شونده به DNA ی آنها توالی‌های متفاوتی را می‌شناسند. توالی شناسایی شونده توالی‌هایی با اندازه ۱۲ نوکلئوتید هستند که در فاصله ایی نزدیک به داخل ژن قرار گرفته اند. این نوکلئوتیدها به نحوی انتخاب می‌شوند که درون ژن هدف گیری شونده برای نک اوت شدن باشند. پس از شکست دو رشته ایی در ژن سیستم NHEJ جهت ترمیم فعال می‌شود.اتصال غیر دقیقی که توسط این سیستم ترمیم انجام می‌شود در میانه ژن سبب غیرفعالسازی ژن می‌گردد. در واقع استفاده از نوکلئاز انگشت روی جایگزینی برای نوترکیبی همولوگ در موجوداتی است که ES ناپایدار برای ایجاد ناک اوت ژنی می‌باشد. این روش در ماهی گورخری و رت انجام شده است.



۶. از مشکلات نوکلئاز انگشت روی، دشواری ایجاد یک نوکلئاز انگشت روی از طریق ترکیب کردن چند موتیف انگشت روی می‌باشد همه سه نوکلئوتید احتمال موجود

Box 7.4 Table 1 Commonly used programs for basic sequence homology searching

Program	Features
BLASTN	Compares a nucleotide sequence against a nucleotide sequence database
BLASTX	Compares a nucleotide sequence translated in all reading frames against a protein sequence database
BLASTP	Compares an amino acid sequence against a protein sequence database
TBLASTN	Compares an amino acid sequence against a database of nucleotide sequences translated in all reading frames
BLAT	BLAST-like program that offers extremely rapid searching at nucleotide or protein levels against a selected genome
FASTA	Compares a nucleotide sequence or amino acid sequence against, respectively, a nucleotide or protein sequence database
TFASTA	Compares an amino acid sequence against a database of nucleotide sequences translated in all reading frames

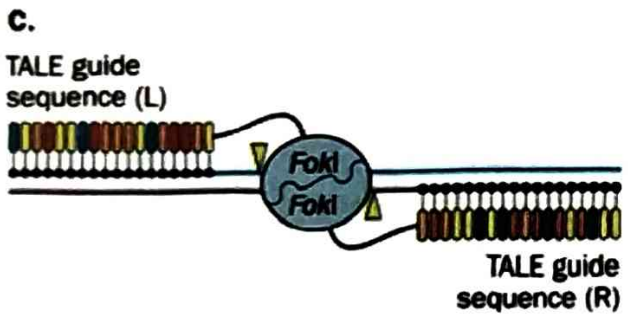
شکل ۱

توسط یک موتیف انگشت روی قابلیت شناسایی ندارند که به صورت اختصاصی متصل شوند. و راه حل جایگزین استفاده از روش TALEN است.

۷. روش TALEN :(Transcription activator like effector nuclease)

۸. اینها هم نوکلئازهایی با محل برش اختصاصی هستند که از fokI استفاده می‌کنند. در این سیستم از توالی‌های اتصال یابنده به DNA از فاکتور رونویسی برخی از باکتریهای خاص بیمار کننده گیاهان خصوصا زانتوموناس استفاده می‌کند.

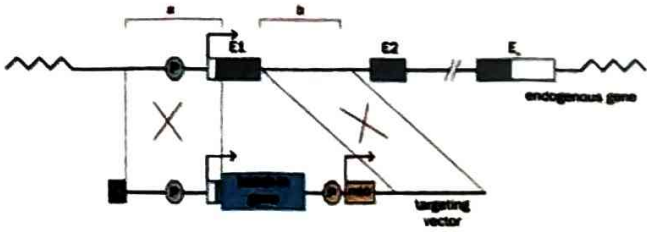
به این پروتئینها TALEN گویند که دومن اتصال به DNA شامل یکسری توالی‌های اسید آمینه ۳۴ تایی پشت سرهم است. هر توالی به یک نوع نوکلئوتید در DNA متصل می‌شود. تفاوت در ریشه‌های اسید آمینه ۱۲ و ۱۳ مشخص کننده اتصال اختصاصی آنها به نوکلئوتید خاص است. TALEN ها می‌توانند در هرتوالی مورد نظر برای ایجاد شکست دو رشته ایی طراحی شوند. TALENها همانند نوکلئاز انگشت روی، معمولا در حین شکست، انتهای بیرون زده `۵ ایجاد می‌کنند اما تفاوت در این است که در TALEN آخرین توالی متصل شونده به DNA که به FOK-1 متصل شده است به آخرین نوکلئوتید ۵ وصل می‌شود. اما در انگشت روی این حالت برعکس است یعنی آخرین انگشت روی که به دومن FOK-1 متصل می‌شود بر روی آخرین نوکلئوتید سمت ۳ است.



۹. Gene knockout : در این روش یک ژن هدف از پیش تعیین شده به صورت کامل غیر فعال می‌شود. هدف از این روش مدل سازی یک بیماری انسانی حاصل شونده توسط از دست رفتن عملکرد می‌باشد و یا اینکه هدف صرفا ارزیابی عملکرد یک ژن است. توجه به این نکته ضروری است که اگر ژن کوچک باشد همه توالی ژن با توالی DNA خارجی جایگزین می‌شود اما در صورت بزرگ بودن ژن یک

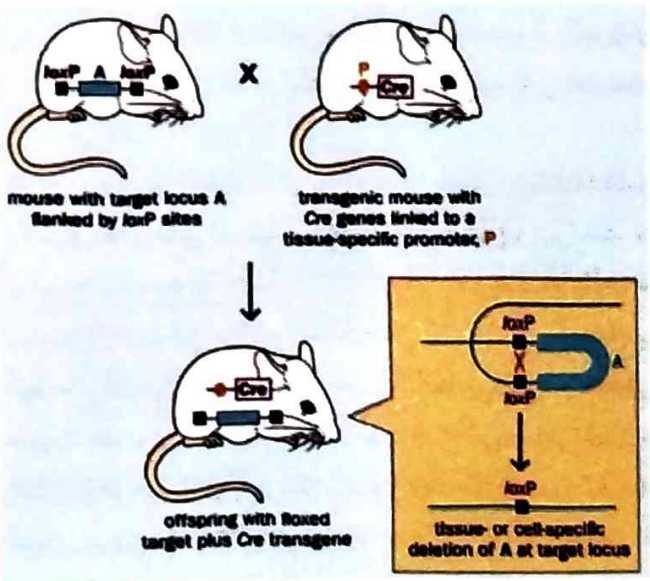
یا چند اگزون ابتدایی بخش ۵ ژن جایگزین می‌شود که این باعث ایجاد جهش تغییر قالب خواندن می‌گردد و در نهایت کدون خاتمه زود هنگام ایجاد می‌شود.

۱۰. Gene knock- In: گاها در پی فعالسازی ژن برخلاف روش بالا که در آن فقط هدف عدم بیان و از بین رفتن ژن مورد هدف بود، در اینجا هدف ان است که همزمان با غیرفعالسازی ژن هدف، یک ژن کزارشگر را تحت کنترل توالی تنظیمی آن ژن بیان کرد، به این مفهوم که یک ژن گزارشگر مثل lacz یا GFP و یا YFP را بجای بخش ۵ ژن هدف وارد کرد (Gene Knock In). چون ژن گزارشگر تحت کنترل توالی تنظیمی ژن هدف قرار خواهد گرفت از میزان و الگوی بیانی ژن هدف بهره خواهد برد. در برخی موارد به جای ژن گزارشگر از ترانس ژنهای موتان استفاده می‌شود مثلا یک توالی جهش یافته ی خاص را بجای توالی غیر جهش یافته وارد ژن می‌کنیم و اینجا هدف بررسی اثرات ژن خاص می‌باشد نه صرفا از بین بردن عملکرد ژن هدف گیری شده به طورمثال برای هانتیگتون چنین مدلهایی ساخته اند.



۱۱. روش Tag and exchange: در برخی از موارد هدف از ایجاد موجود ترانس ژن بررسی اثر یک جهش نقطه ایی در ژن هدف می‌باشد در این روش هدف بهم ریختگی کلی و از بین رفتن کامل عملکرد ژن نیست به همین دلیل از دو دور نوترکیبی استفاده می‌شود که به این روش Tag and exchange یا برچسب زنی و تبادل گفته می‌شود. در این رو در دور اول نوترکیبی ژن هدف توسط وارد شدن یک توالی ژن مارکر علامت گذاری شده یا tagging انجام می‌شود و در دور دوم نوترکیبی توالی برچسب زده شده با ترانس ژن حاوی جهش نقطه ایی جایگزین خواهد شد.

۱۲. غیرفعالسازی مشروط : برخی از ژنها برای حیات لازم هستند و از کاراندازی همولوگ آن سبب مرگ موجود می‌شود و از کاراندازی هتروزیگوت آنها نیز به واسطه کافی بودن میزان عملکرد یک آلل برای سلولها اثرات فنوتیپی ایجاد نمی کند. در این شرایط تنها راه مطالعه عملکرد این ژنها غیرفعالسازی مشروط آنها می‌باشد. در این روند تلاش می‌شود که ژن به گونه ایی طراحی شود تا در بافت یا گروهی از سلول‌های هدف و یا در مرحل خاصی از رشد به صورت هموزیگوت غیر فعال شود. برای این کار توالی loxp در دو سمت ژن هدف گیری شده قرار می‌گیرد و به این ژنها flox شده یا احاطه شده توسط loxp گفته می‌شود و توالی‌های loxp جهت گیری یکسانی دارند. همچنین موش تراریختی تولید می‌شود که در آنها ژن cre تحت پروموترهایی با تنظیم شوندگی قرار می‌گیرد. مثلا پروموتر می‌تواند تنها در مراحل خاصی از زندگی یا در بافت خاص موجود بیان شود. پروموتر می‌تواند تحت اپراتور tet یا همان tetO باشد که توسط پروتئین مهار کننده Tet به صورت مهار شده می‌باشد. با افزودن دئواکسی سایکلین به آب آشامیدنی در این حالت پروموتر فعال شده ژن cre بیان می‌شود و ری کامبیناز تولید می‌شود دو نوع موش ترایخته که یکی حاوی cre و دیگری حاوی loxp می‌باشد با هم لقاح داده می‌شوند و فرزندانی که هم ترانس ژن flox را داشته باشد و هم ترانس ژن cre انتخاب شده تا در آزمایشات بعدی که غیر فعالسازی شرطی ژن هدف با فعالسازی ری کامبیناز است، مورد استفاده قرار می‌گیرد.



فصل ۵

تکنیک‌های آزمایشگاهی برای شناسایی بیماری‌های تک ژنی

در تاریخ ژنتیک پزشکی، «نفوذ در ساختار کروموزوم» در اواسط دهه ۱۹۵۰، انقلابی به‌حساب می‌آمد. در پنج دهۀ گذشته، فن‌آوری DNA، نه تنها در ژنتیک پزشکی بلکه در قلمروهای بسیاری از دانش زیستی نیز، اثر عمیقی داشته است (کادر ۱-۵).

خلاصه‌ای از پیشرفت‌های زیستی در جدول ۱-۵ آورده شده است یکی ازانقلابی ترین پیشرفت‌ها که در میانه دهه ۱۹۸۰ رخ داد تکنیکی بود به نام واکنش زنجیره‌ای پلی مرازی (PCR) که برای تولید مقادیر انبوه قطعات DNA هدف با توالی شناخته شده کارایی دارد.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)

از اطلاعات توالی DNA، برای طراحی دو پرایمر[1] الیگونوکلئوتیدی (آمپلیمر) دارای طول تقریبی ۲۰ جفت باز که مکمل توالی‌های DNA هدف می‌باشند، استفاده می‌شود. اولین مرحله در PCR دناتوراسیون DNA دورشته‌ای با گرما دادن است. سپس پرایمرها، به DNA مکمل خود یعنی به توالی DNA تک‌رشته‌ای متصل می‌شوند. DNA پلیمراز به منظور ساخت DNA مکمل، DNA پرایمر را در حضور داکسی نوکلئوتید تری‌فسفات‌ها (dATP، dCTP، dGTP، dTTP) طویل می‌کند. دناتوراسیون گرمایی DNA دو رشته‌ای (تازه سنتز شده)، با اتصال توالی‌های پرایمر مشابه به DNA تک‌رشته‌ای حاصل از این کار، ادامه‌یافته که منجر به سنتز نسخه‌های بیشتر DNA هدف خواهد شد. تقریباً ۳۵-۳۰ چرخۀ تکرار شدۀ موفق، منجر تولید بیش از یک میلیون نسخه (amplicon) از DNA هدف خواهد شد که برای رؤیت مستقیم رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید با مکانیسم فلورسانس ماورای بنفش کفایت می‌کند. بدون آنکه نیازی به استفاده از فنون آشکارسازی غیرمستقیم باشد (شکل ۱-۵). از PCR بیشتر برای تکثیر قطعات DNA تا ۱ kb استفاده می‌شود اگرچه با استفاده از Longe range PCR یا PCR با طیف وسیع امکان تکثیر قطعات DNA طویل‌تر از ۲۰ kb تا ۳۰ kb وجود دارد.

PCR امکان آنالیز DNA از هر منبع سلولی هسته‌دار را امکان‌پذیر می‌کند. علاوه بر خون، این منابع سلولی می‌توانند شامل نمونه‌های باشند که با روشهای کم تهاجمی‌تر دریافت شده‌اند مانند بزاق[2] یا لایه برداری از سلول‌های دهان و نمونه‌های ذخیره شده پاتولوژیک. همین‌طور امکان شروع PCR با مقادیر کم DNA در حد یک سلول منفرد مانند انچه در تشخیص ژنتیک بیش از لانه‌گزینی انجام می‌شود وجود دارد، در کار با PCR دقت زیادی باید صورت گیرد زیرا DNA متعلق به یک منبع بیرونی آلوده‌کننده، مثل پوست خراشیدۀ یک کارمند آزمایشگاه، نیز تکثیر خواهد شد. این اتفاق می‌تواند باعث نتایج کاذب شود مگر این‌که مطالعات شاهد برای یافتن این منبع احتمالی خطا به‌کار گرفته شود.

مزیت دیگر PCR زمان سریع نمونه‌ها برای آنالیز است. استفاده از DNA پلیمراز *Taq* مقاوم به حرات که از باکتری **ترموفیلوس آکواتیکوس**[3] که به‌طور طبیعی در چشمه‌های آب گرم رشد می‌کند استخراج شده و به این واسطه امکان تکثیر فرآورده‌های PCR در عرض چند ساعت، وجود دارد. ابزار Realtime PCR این زمان را به کمتر از یک ساعت می‌رساند و در این تکنیک به واسطه تکنولوژی فلوئورسانس برای آشکارسازی محصولات تکثیر شده طی هر سیکل PCR، نیاز به الکتروفورز را برطرف می‌شود.

کاربردهای چندشکلی توالی DNA

مقدار زیادی تنوع توالی DNA در ژنوم انسان وجود دارد.

1. Primer (amplimer)

2. Buccel Scrapinge

3. Thermophilus aquaticus

کادر ۱-۵. کاربردهای فن‌آوری DNA

ساختار/نقشه‌برداری/عملکرد ژن
ژنتیک جمعیت
ژنتیک بالینی
تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی
تشخیص پیش از تولد
تشخیص پیش از ظهور علائم بالینی
شناسایی ناقلین
تشخیص بیماری و شناخت بیماری‌زایی آن
ژنتیکی
اکتسابی-عفونی،بدخیم
بیوسنتز برای مثال: انسولین، هورمون رشد، اینترفرون، ایمنی‌زایی.
درمان بیماری ژنتیکی
ژن درمانی
کشاورزی
برای مثال در تثبیت نیتروژن

دو نوع عمده از آنها، چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) و چندشکلی‌های طولی DNA تکراری پشت‌سرهم بسیار متغیر[1] (VNTR) می‌باشد و اغلب آنها در آنالیز ژنتیکی استفاده می‌شوند.

چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNP)

تقریباً یکی در هر ۱۰۰۰ باز درون ژنوم انسان، گوناگونی نشان می‌دهد. SNPها فراوان‌ترین دو اللی‌ها بوده و در نواحی کد کننده و غیر کد کننده وجود دارند. روش ابتدایی استفاده از SNPها به عنوان مارکر ژنتیکی انالیز پلی مورفیسم طولی قطعات محدود کننده (RFLPF) بود. در سال ۱۹۷۰ میکروارگانیسم‌هایی شناسایی شدند که دارای آنزیم‌هایی بودند که توانایی برش نوکلئوتیدهای خاصی نزدیک به توالی‌های هدف را دارد که در دو رشته DNA این برش را اعمال می‌کردند. این آنزیم‌ها به دلیل اینکه باعث محدود کردن ورود DNA خارجی به درون باکتری‌ها می‌شوند به آن‌ها آنزیم محدودالاثر گفته شد. ان‌ها توالی‌های پالیندرومیک بین چهار تا هشت نوکلئوتید را شناسایی می‌کنند و برش می‌دهند توالی‌های پالیندرمی توالی یکسانی از نوکلئوتیدها می‌باشد که بر روی دو رشته مکمل DNA قرار گرفته اند و هنگامیکه از یک جهت مثلا ۵ به ۳ خوانده می‌شود کاملا یکسان هستند. (جدول ۲-۵) هرچه طول توالی‌های نوکلئوتیدی مورد شناسایی توسط آنزیم محدودالاثر طویل‌تر باشد شانس اینکه این

1. Hypervariable tandem repeat DNA length (VNTR)

جدول ۲-۵ مثالهایی از آنزیم‌های محدود کننده با توالی نوکلئوتیدی مورد شناسایی آنها و جایگاه برش آنها

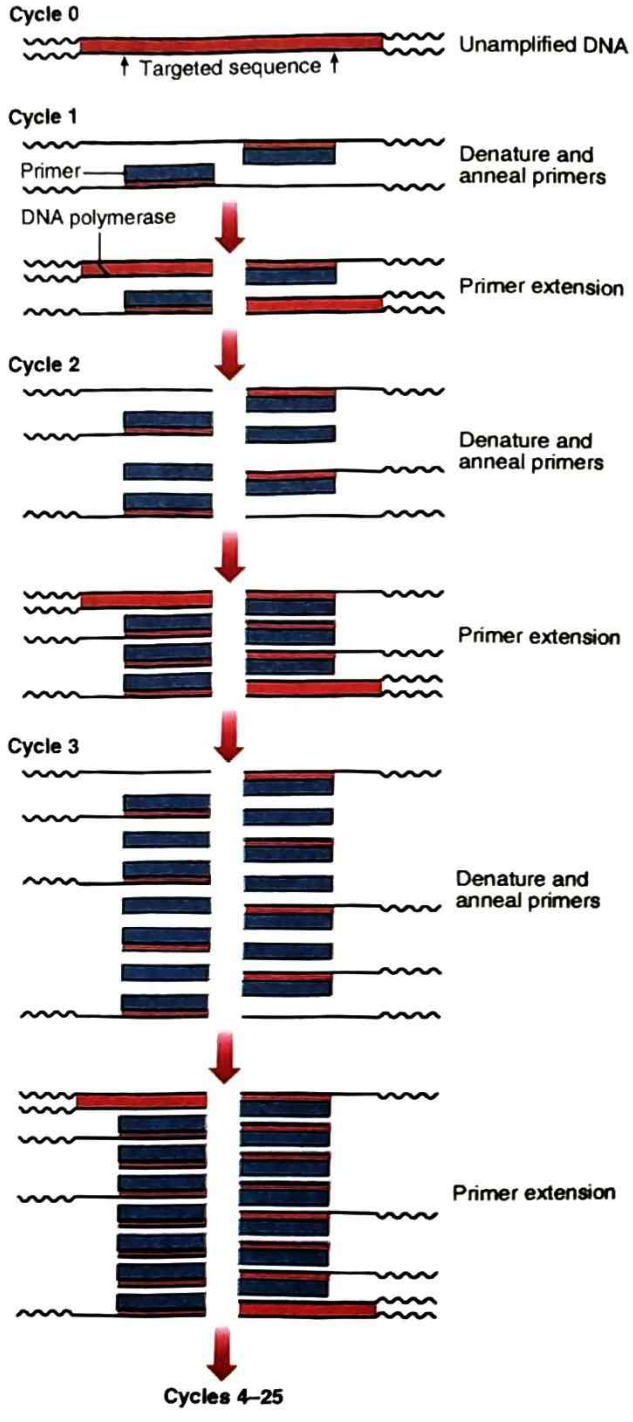
دهه	پیشرفت	مثالی از کاربردهای ان
۱۹۸۰	تکنولوژی DNA نوترکب، ساترن بلات و تعیین توالی به روش سنگر	اریتروپویتین نوترکیب (۱۹۸۷) انگشت نگاری DNA (۱۹۸۴) و تعیین توالی ژنوم ویروس ابشتین بار (۱۹۸۴)
۱۹۹۰	PCR	تشخیص ناهنجاری ژنتیکی
۲۰۰۰	تعیین توالی به روش موبینه و فن‌اوری MICRO ARREY	تعیین توالی ژنوم انسان (۲۰۰۳)
۲۰۱۰	تعیین توالی نسل بعد	برای اولین بار ژنوم مربوط به بیمار مربوط به AML توالی‌یابی شد (۲۰۰۸) توالی‌یابی ژنوم انسان با قیمت حدود ۱۰۰۰ دلار (۲۰۱۴)

توالی نوکلئوتیدی خاص تکرار شود کمتر است، بنابراین میانگین قطعات DNA ایجاد شده بلندتر خواهد بود.

تا حال بیش از ۳۰۰۰ آنزیم محدودکننده از باکتری‌ها و میکروارگانیسم‌های مختلف شناسایی شده است. اندونوکلئازهای محدودکننده بر اساس باکتری که از آن منشا می‌گیرند نامگذاری خواهند شد (EcoR1 که اولین اندونوکلئاز محدود کننده تخلیص شده از باکتری اشریشیاکلای بوده است).

جفت بازهای مکمل DNA بدین معناست که آنزیم‌های محدودکننده آن را شناسایی و باعث ایجاد شکاف به دو صورت ناصاف و صاف در دو رشته DNA می‌شود (شکل ۲-۵). هضم DNA از یک منبع خاص با یک آنزیم محدود کننده، به اینصورت است که هر بار که این فرآیند انجام شود همان مجموعه قابل تکرار از قطعات DNA تولید می‌شود. اگر یک SNP درون توالی شناسایی یک آنزیم محدودکننده قرار گیرد، قطعات DNA تولید شده توسط آن آنزیم محدودکننده، در افراد مختلف متفاوت خواهد بود. این تفاوت را می‌توان بر اساس تحرک تغییریافتهٔ قطعات حاصل از آنزیم محدودکننده در الکتروفورز ی تشخیص داد که اصطلاحاً **چندشکلی‌های طولی قطعات حاصل از آنزیم محدودکننده**[2] یا RFLPs خوانده می‌شوند. در مطالعات نقشه‌برداری ژنتیکی اولیه از ساترن بلات برای تشخیص RFLPها استفاده شد، اما تکنیک‌های فعلی تشخیص هر SNPای را ممکن می‌کند. روش‌های با بازده بالای جدید، از قبیل ریزآرایه‌های DNA، به

2. Restriction fragment length polymorphisms

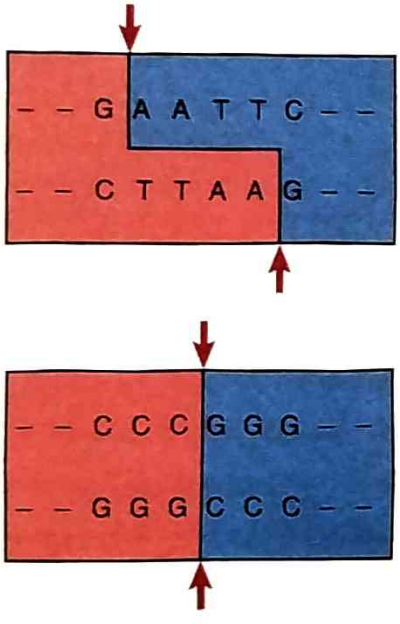


شکل ۱-۵ تصویر از PCR دناتوراسیون پشت سر هم DNA اتصال پرایمر و همانند سازی همراه دو برابر شدن تعداد قطعات DNA هدف در هر مرحله را نشان می‌دهد

ایجاد یک نقشه فشرده SNP از ژنوم انسان منجر شده است و به جستجوهای ژنومی برای مطالعات پیوستگی در نقشه‌برداری بیماری‌های تک‌ژنی و مطالعات همراهی جهت بیماری‌های شایع کمک خواهد کرد.

TABLE 5.2 Some examples of restriction endonucleases with their nucleotide recognition sequence and cleavage sites

Enzyme	Organism	CLEAVAGE SITE 5′	3′
BamHI	*Bacillus amyloliquefaciens* H	G · GATCC	
EcoRI	*Escherichia coli* RY 13	G · AATTC	
HaeIII	*Haemophilus aegyptius*	GG · CC	
HindIII	*Haemophilus influenzae* Rd	A · AGCTT	
HpaI	*Haemophilus parainfluenzae*	GTT · AAC	
PstI	*Providencia stuartii*	CTGCA · G	
SmaI	*Serratia marcescens*	CCC · GGG	
SalI	*Streptomyces albus* G	G · TCGAC	

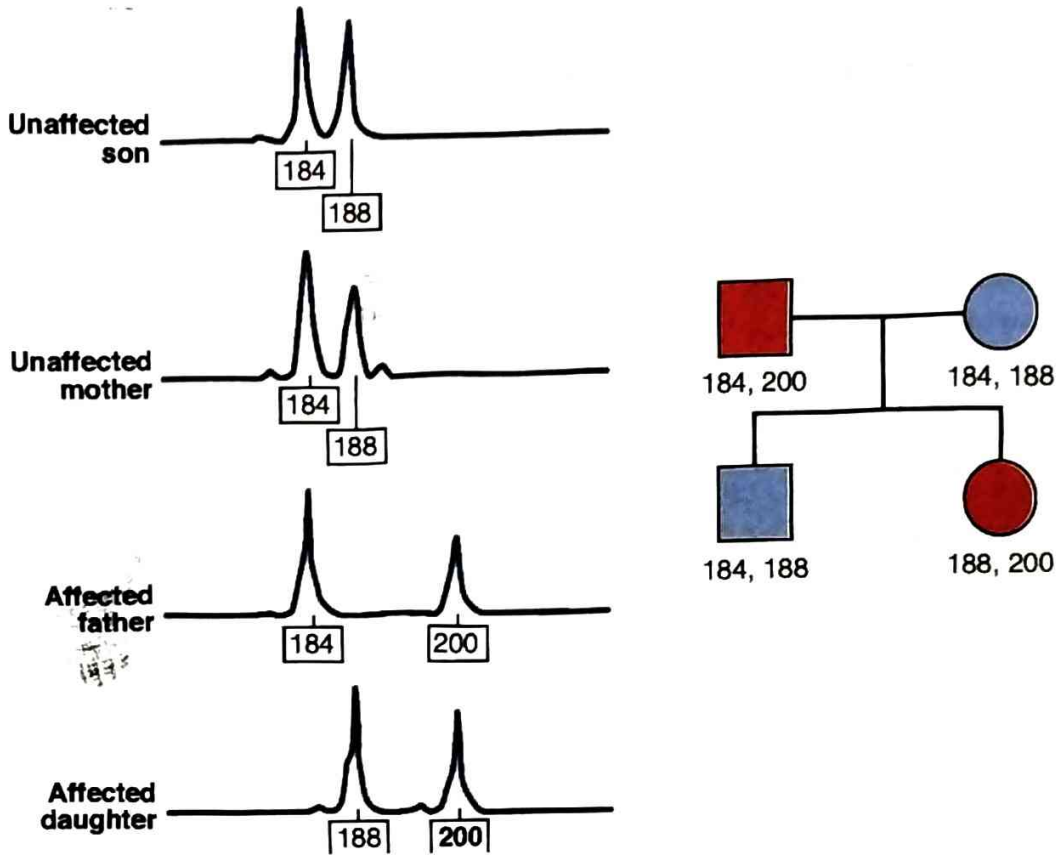


شکل ۲-۵ ایجاد انتهای صاف و چسبنده به وسیله برش محدود کننده DNA دو رشته‌ای با استفاده انزیم‌های ECOR1 ,SmaI جایگاه‌های برش به روی DNA دو رشته‌ای با فلش مشخص شده است.

تکرارهای پیاپی با تعداد متغیر (VNTR)[1]

VNTRها بسیار چندشکلی یا پلی مورفیک بوده و مربوط به وجود تعداد متغیری از تکرارهای پیاپی یک توالی DNA کوتاه می‌باشند که نشان داده شده با یک الگوی هم غالب مندلی به ارث می‌رسند مزیت استفاده از VNTRها بر SNPها، تعداد زیاد الل‌ها برای هر VNTR در مقایسه با SNPها است که اکثراً دو اللی هستند.

1. Variable Number Tanden Repcats



شکل ۳-۵ آنالیز مارکرهای ریز ماهواره چهار نوکلئوتیدی در خانواده مبتلا به یک اختلال غالب از نرم افزار Genotyper برای مشخص کردن اندازه قله‌های مربوط به نتایج PCR استفاده شده جفت بازی همراه با الل بیماری در افراد بیمار خانواده تفکیک میشود

مینی‌ماهواره‌ها MINI SATELITES

الک جفریس یک توالی اصلی ۱۵-۱۰ جفت بازی کوتاه را شناسایی کرد که با بسیاری از لوکوس‌های بسیار تکراری متنوع و متعدد در سراسر ژنوم انسان همولوژی (تشابه) داشت (فصل ۲). با استفاده از یک پروب واجد تکرارهای پشت سر هم از این توالی اصلی، الگویی از قطعات DNA بسیار متغیر شناسایی می‌شود. توالی‌های تکراری با اندازهٔ متغیر چندگانه که توسط توالی اصلی شناسایی می‌گردند به‌عنوان **مینی‌ماهواره‌ها** شناخته می‌شوند. این مینی‌ماهواره‌ها که به شدت چندشکلی بوده و پروفایل منحصر به فرد یک شخص هستند (مگر این‌که فردی یک دوقلوی همسان داشته باشد!) به‌عنوان »**اثر انگشت**« *DNA*[1] توصیف می‌شوند. فن انگشت‌نگاری DNA به‌طور گسترده‌ای در آزمون تعیین پدر و فرزند و برای اهداف پزشکی قانونی استفاده شده است.

ریزماهواره‌ها MICRO SATTELITE

ژنوم انسان دارای تقریباً ۱۰۰-۵۰ هزار قطعهٔ حاوی تعدادی متغیر از تکرارهای پیاپی دی نوکلئوتیدی CA است که به تکرارهای CA یا میکروساتلایت (ریز ماهواره‌ها) معروف است (فصل ۲). تفاوت در تعداد تکرارهای CA در هر جایگاهی بین افراد، بسیار چندشکلی است و نشان داده شده که این تکرارها به روش مندلی و به صورت هم‌غالب به ارث می‌رسند. به‌علاوه، تکرارهای سه نوکلئوتیدی و چهار نوکلئوتیدی بسیار چندشکلی نیز شناسایی شده‌اند و می‌توانند جهت اهداف مشابهی مورد استفاده قرار گیرند (شکل ۳-۵). این ریزماهواره‌ها می‌توانند به کمک PCR تجزیه و تحلیل شوند و استفاده از سیستم‌های آشکارساز فلورسانسی نیز تجزیه و تحلیل با بازده نسبتاً بالایی را ممکن می‌کند. در نتیجه، بررسی میکروساتلایت، به‌طور گسترده‌ای جایگزین انگشت‌نگاری DNA در موارد درخواست آزمایش تعیین پدر و فرزند وتعیین رابطه دو قلوها (همسان یا غیر همسان) شده است.

کاربردهای بالینی ردیابی ژن

اگر ژنی با مطالعات آنالیز پیوستگی، نقشه‌یابی شده باشد اما تعیین هویت نشده باشد، این امکان وجود دارد که بتوان از نشان‌گرهای متصل به آن یعنی مارکرهای پیوسته به هاپلوتایپ وابسته به بیماری در یک خانواده استفاده کرد. همچنین ممکن است برای ژن‌های شناخته شده هنگامی که جهش خانوادگی‌ای

1. DNA finger print

معین نشـــده باشد، مورد اســـتفاده قرار گیرد. به دلیل کمتر بودن احتمال یافتن SNPهای آگاهی‌دهنده درون خانواده‌ها، ریزماهواره (میکروساتلایتها) دقیقاً مجاور ژنی یا داخل ژنی بیشترین استفاده را دارند. شکل ۴-۵ خانواده‌ای را نشان می‌دهد که در آن »ردیابی ژنی« برای تعیین خطـــر ناقل بودن، در غیاب یک جهش معلوم، مورد استفاده قرار گرفته است. چند اشکال در ارتباط با این روش وجود دارد: نوترکیبی بین میکروساتلایت و ژن ممکن است برآورد خطر نادرســـتی را ارائه دهد، به‌علاوه احتمـــال ژنتیک هتروژنی (هنگامی که جهش‌ها در بیش از یک ژن باعث بیماری شـــوند) ژنتیکی نیز باید درنظر گرفته شود.

تکنیک‌های هیبریداسیون اسید نوکلئیک

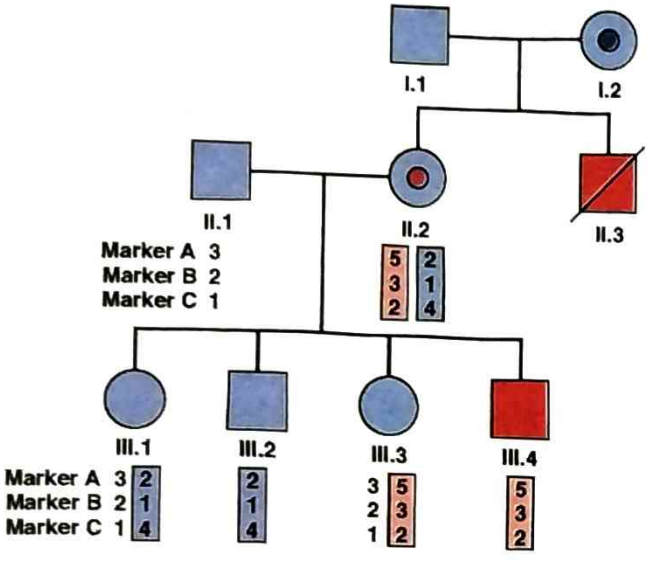
بســـیاری از روش‌های آنالیز DNA، اســـتفاده از پروب‌های اسید نوکلئیکی و فرآیند هیبریداسیون اسید نوکلئیک می‌باشد.

پروب‌های اسید نوکلئیک

پروب‌هـــای اســـید نوکلئیک معمـــولاً توالی‌هـــای DNA تک‌رشته‌ای هستند که به‌صورت رادیواکتیوی یا غیررادیواکتیوی نشـــان‌دار شده‌اند و می‌توانند در تشخیص قطعات DNA یا RNA کـــه با آنها تشـــابه توالی دارنـــد به‌کار رونـــد. پروب‌های DNA می‌توانند از منابع متنوعی تهیه شوند که شامل این موارد هستند: توالی‌هـــای DNA ژنومـــی تصادفی، ژن‌های ویـــژه، توالی‌های cDNA یا توالی‌های DNA الیگونوکلئوتیدی که به‌طور مصنوعی برمبنای آگاهی از توالی آمینواســـیدی پروتئین تولید شده‌اند. یک پروب DNA می‌تواند توسط انواعی از فرآیندها، از جمله نشان‌دار کردن ایزوتوپی بـــا 32P و روش غیرایزوتوپی یعنی با اســـتفاده از نوکلئوتیدهـــای تغییریافتـــهٔ واجد مواد فلوروفـــور (برای مثال فلئورسین [یک رنگ نارنجی با فلورسانس سبز مایل به زرد. م] یا رُدامین [قرمز مایل به زرد تا آبی. م]) نشان‌دار شود. هیبریداسیون یک پروب DNA نشـــان‌دار رادیواکتیوی بـــا توالی‌های cDNA، روی یک فیلتر نیتروســـلولزی، می‌تواند توســـط خود پرتونگاری (اتورادیوگرافی) تشـــخیص داده شود، در حالی که قطعات DNA نشان‌دار فلورسانسی توسط مجاورت با طول موج مناسبی از نور، تشخیص داده می‌شوند برای مثال هیبریداسیون فلورسانسی درجا می‌توان نام برد (FISH) (فصل ۳).

هیبریدسازی اسید نوکلئیک

هیبریدســـازی اسید نوکلئیک شـــامل مخلوط کردن DNA



شـــکل ۴-۵ انالیز ژنی در خانواده مبتلا به دیســـتروفی عضلانی دوشن در حالتی که فرد بیمارپروباند III4 هیچ نوع جهشـــی پیدا نشـــده است انالیـــز مارکرهای A,B,C امکان ایجاد یـــک هاپلوتایپ را فراهم کرده اســـت هاپلوتایپ مربوط به فرد بیمار به رنگ نارنجی نشـــان داده شده است در مورد ناقل بودن هر دو خواهر پروباند خطر پیشین پنجاه درصد وجود دارد انالیز ژنی نشـــان داد که فـــرد III1 هاپلوتایپ با خطر کمتر را بـــه ارث برده اســـت و احتمالا ناقل ان بیماری نیســـت اما فرد III3 هاپلوتایـــپ با خطر بـــالا را به ارث برده اســـت وبنابراین احتمالا حامل دیســـتروفی عضلانی دوشن اســـت همچنین احتمال خطر نوترکیبی را باید در نظر گرفت.

های دو منبع مختلف اســـت که توسط گرما یا قلیا دناتوره شده‌اند تا بتوان آنها را تک‌رشـــته‌ای کرد و ســـپس تحت شرایط مناسب اجازه جفت شـــدن بازهای مکمل توالی‌های همولوگ را داد. اگر یکی از منابع DNA به طریقی نشـــان‌دار شـــده باشد (یعنی یک پروب DNA باشد)، این DNA می‌تواند امکان شناسایی توالی‌های DNA ویژه را در منبع دیگر فراهم می‌کند.

ساترن بلات[1]

ســـاترن بلات، بعد از این‌که اِدوین ساترن[2] این تکنیک را ابـــداع کرد، به این صورت نام گرفت. این تکنیک شـــامل هضم DNA توســـط یک آنزیم محدودکننده است که سپس روی یک ژل آگارز الکتروفورز میشـــود. ایـــن کار قطعات DNA یا قطعات حاصـــل از آنزیم را براســـاس انـــدازه جدا می‌کنـــد، که قطعات کوچکتر ســـریع‌تر از انواع بزرگترجابه جا میشـــود. سپس قطعات در ژل توســـط قلیا دناتوره شـــده که آنها را تک‌رشته‌ای می‌کند با انتقال آنها به روی یک فیلتر نیتروســـلولزی ســـاخته شده، که

1. Southernblot: لکه‌گذاری ساترن
2. Edwin Southern

به DNA تک‌رشته‌ای (پروب) متصل می‌شود. یک نسخهٔ دائمی از این قطعات تک‌رشته‌ای شده، ایجاد میشود. فنی که اصطلاحاً ساترن‌بلات خوانده می‌شود. در این روش به واسطه اضافه کردن یک پروب DNA تک‌رشته‌ای نشان‌دار شده با 32P رادیواکتیو، به یک قطعه DNA هدف ویژه از مجموعهٔ DNAهای روی فیلتر، هیبرید می‌شود و با روش خود پرتونگاری (اتورادیوگرافی) آشکار می‌گردد (شکل ۵-۵) روشهای ساترن بلات غیر رادیو اکتیو که از پروبهای نشاندار شده با دی اکسی ژنین که توسط روشهای کمو لومینسانس شناسایی می‌شوند، استفاده می‌کند، توسعه یافته است. مثالی از استفاده ساترن بلات برای تشخیص بالینی در بیماران مبتلا به سندرم X شکننده در شکل ۵-۶ نشان داده شده است.

نورترن بلات

نورترن بلات[1] با ساترن بلات به‌لحاظ استفاده از mRNA به‌عنوان اسید نوکلئیک هدف در همان مراحل مشابه ساترن بلات، تفاوت دارد؛ mRNA به دلیل حضور ریبونوکلئازهای داخل سلولی بسیار ناپایدار می‌باشد. استفاده از مهارکننده‌های ریبونوکلئاز امکان جداسازی mRNA را فراهم می‌کنند. با انجام الکتروفورز ژلی mRNA، در مرحله بعد می‌توان mRNAها را به فیلتر نیتروسلولزی منتقل کرد. هیبرید کردن mRNA با یک پروب DNA نشان‌دار با مواد رادیواکتیو، امکان شناسایی اندازه و مقدار رونوشت mRNA را فراهم می‌کند (براساس کتاب امری پروب DNA نشان‌دار در نظر گرفته شده در حالیکه بایستی RNA نشان‌دار در نظر گرفته می‌شد م) که اصطلاحاً این روش را **نورترن بلات** می‌خوانند. با ظهور Real-time reverse transcriptase PCR و فن‌آوری ریزآرایه برای مطالعات بیان ژنی، اغلب از نورترن بلات کمتر استفاده می‌شود.

ریزآرایه‌های DNA

ریزآرایه‌های DNA[2] برمبنای همان اصول هیبریدسازی، اما در مقیاس کوچکی هستند که امکان آنالیز همزمان میلیونها هدف مورد نظر را فراهم می‌کنند. الیگونوکلئوتیدهای کوتاه نشان‌دار شدهٔ فلورسانسی که متصل به یک اسلاید شیشه‌ای میکروسکوپی هستند می‌توانند برای ردیابی هیبریداسیون DNA هدف، تحت شرایط مناسب به‌کار گرفته شوند. سپس الگوی رنگی ریزآرایه، به‌طور اتوماتیک توسط کامپیوتر آنالیز می‌شود. برای ریزآرایه‌ها، چهار کاربرد میکرو اری توصیف شده است:

۱. در مطالعات بیان ژن، برای مشاهدهٔ بیان متفاوت هزاران ژن در سطح mRNA؛ ۲. آنالیز تنوع DNA برای تشخیص جهش و تعیین نوع چند شکلی نوکلئوتیدی منفرد (SNP)[3]؛ ۳. آزمون حذف و اضافه شدن ژنومی با آرایهٔ هیبریدسازی مقایسه‌ای ژنومی (CGH)[4]؛ و ۴. ترکیبی از دوتای آخری یعنی SNP-CGH که امکان شناسایی ناهنجاری ژنتیکی خنثی[5] از نظرتغییر در تعداد نسخه مانند دایزومی تک‌والدی را امکان‌پذیر می‌کند.

آرایه Array CGH (هیبرید سازی ژنومی مقایسه ایی)

تکنیک آرایه هیبرید سازی ژنومی مقایسه ایی یا Array CGH شامل هیبریداسیون همزمان دو نمونه DNA نشاندار فلورسنتی فرد بیمار و مرجع می‌باشد که به توالی‌های زیاد از DNA که روی یک اسلاید شیشه‌ای قرار داده پیوند برقرار می‌کنند. به این منظور این توالی‌های DNA ی هدف اولیگونوکلئوتیدهایی هستند که به صورت دانه دانه توسط رباتهایی بر روی اسلایدهای شیشه‌ای میکروسکوپی قرار داده می‌شوند و از آنها ریزآرایه می‌سازند و هر نقطه از توالی DNA هدف موقعیت خاصی دارد. برای ادامه هیبریداسیون این اسلایدها شسته می‌شود تا DNAهایی که اتصال برقرار نکرده اند خارج شوند. برای اندازه‌گیری میزان فلورسانت از نرم‌افزارهای کامپیوتری استفاده می‌شود.

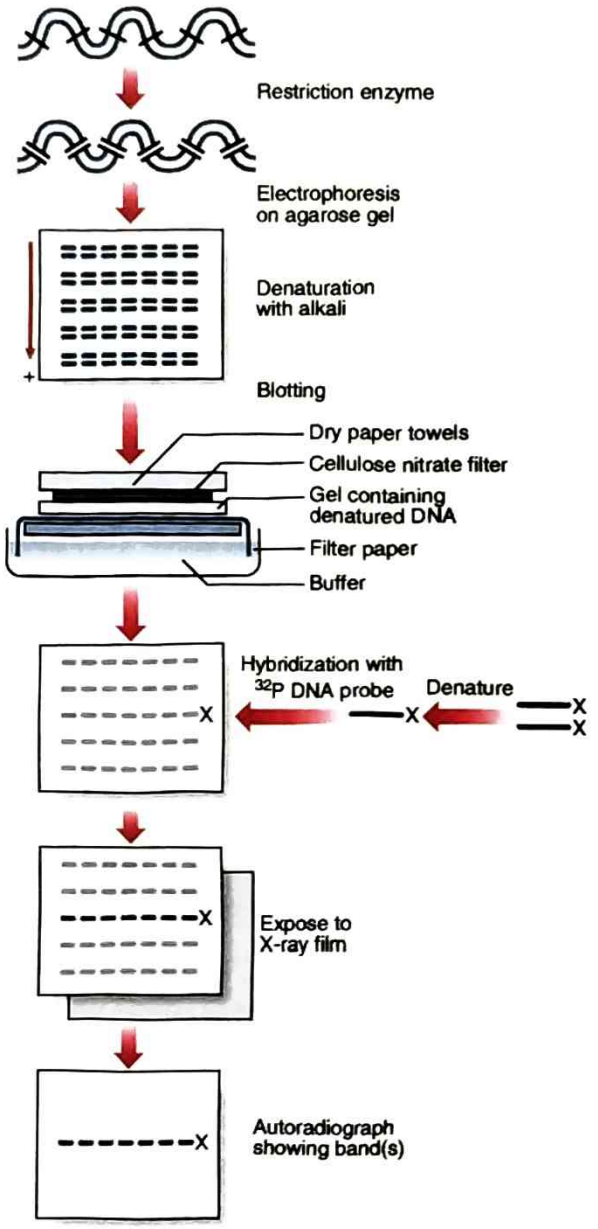
آرایه هیبرید سازی ژنومی مقایسه ایی می‌تواند تغییرات تعداد کپی‌های DNA را در حدود ۵ تا ۱۰ کیلو باز تشخیص دهد. این روش سریعتر و حساس‌تر نسبت به روشهای مرسوم آنالیزمتافاز برای شناسایی بازآرایی‌های ساختاری می‌باشد (جابه‌جایی و واژگونی‌های متعادل را نمی‌تواند تشخیص دهد). این تکنیک در خط اول تست‌هایی است که برای بیماران با اختلال تاخیر تکوینی، اختلالات یادگیری و یا ناهنجاری‌های مادرزادی بکار می‌رود. امروزه هنگامی که ناهنجاری پیش از تولد با اسکن اولتراسوند تشخیص داده شود، بکار می‌رود.

نمایی از هیبرید سازی ژنومی مقایسه‌ای با حد جداسازی ۱۰-۵ کیلو باز برای شناخت تغییرات تعداد کپی در سراسر ژنوم

شناسایی جهش

انتخاب روش جهت تشخیص جهش به این بستگی دارد که آیا هدف شناسایی برای تغییر توالی شناخته شده است و یا برای شناسایی وجود هرگونه جهش در یک ژن خاص. تکنیک‌های

1. Northern Blotting
2. DNA microarrays
3. SNPtyping
4. comparative genomic hybridization
5. copy-neutral

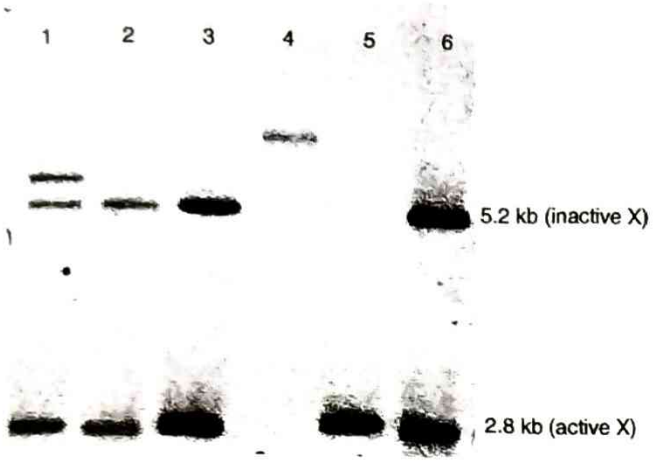


شکل ۵-۵ روش ساترن بلات نشان دهنده تفکیک DNA توسط الکتروفورز بر روی ژل، دناتوراسیون DNA دو رشته‌ای جهت تک رشته‌ای شدن آن و انتقال ان به فیلتر نیترو سلولز است که امکان اتصال DNAهای تک رشته‌ای به پروب نشان دار شده با ^{32}P ایجاد میکند.

متعددی برای غربالگری جهش‌ها وجود دارد که از نظر سهولت انجام کار و قابلیت اطمینان متفاوت هستند. (جدول ۳-۵). برخی از متداول ترین تکنیک‌های فعلی در بخش زیر شرح داده شده است.

روش بر پایه PCR:

بسیاری از این جهش‌های شناخته شده امروزی توسط روش‌هایی بر اساس PCR مشخص شده‌اند که گسترش آن‌ها در این سه دهه آخر وسیع بوده است.



شکل ۶-۵ ساترن بلات برای تشخیص متیلاسیون پروموتر FMR1 در افراد مبتلا به بیماری X شکننده. DNA با ECOR1 و انزیم حساس به متیلاسیون BstZ1 برش داده شده و با پروب OX1.9 اتصال پیدا میکند که امکان ردیابی جزایر CPG درون FMR1 را ایجاد می‌کند. بیمار اول زنی با گسترش نواحی متیله شده و نمونه‌های ۲،۳،۶ سالم هستند فرد چهارم مردی مبتلا است و نمونه پنجم یک مرد سالم است.

آنالیز اندازهٔ محصولات PCR

گاهی اوقات می‌توان جهش‌های حذف و اضافه را به‌سادگی با تعیین اندازهٔ یک محصول PCR، تشخیص داد. برای مثال شایع‌ترین جهشی که باعث سیستیک فیبروزیس می‌شود، (P.Phe508del)، یک حذف 3bp (سه جفت بازی) است که می‌تواند روی یک ژل پلی‌آکریل‌آمید تشخیص داده شود. بعضی از جهش‌های توسعهٔ تکرار سه نوکلئوتیدی می‌توانند توسط PCR تکثیر شوند (شکل ۸-۵).

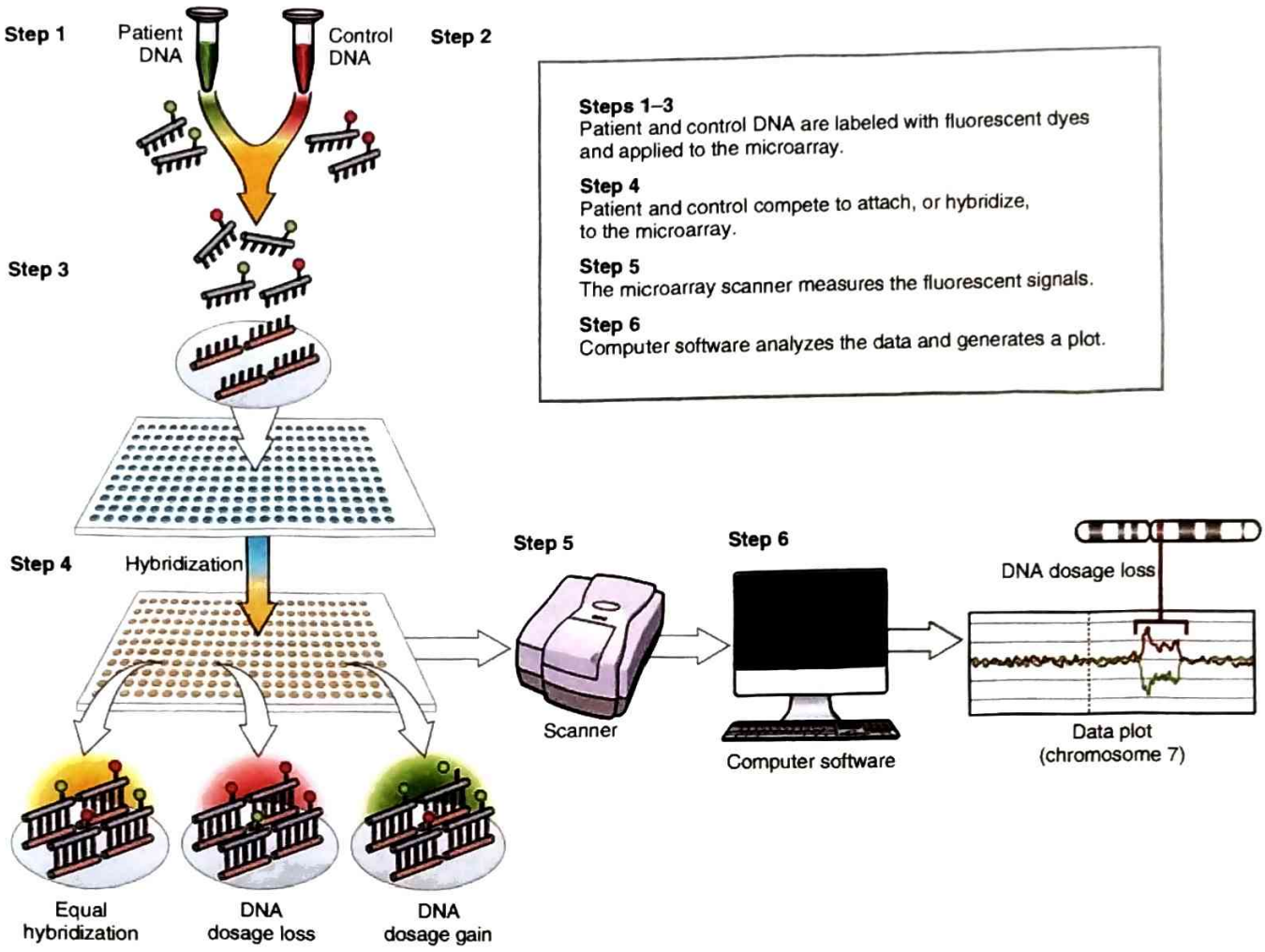
چندشکلی طولی قطعات حاصل از آنزیم محدودکننده[1]

اگر یک جانشینی بازی، باعث ایجاد یا حذف جایگاه شناسایی یک آنزیم محدودکننده شود،انالیز جهش مربوطه به‌وسیلهٔ برش محصول PCR با آنزیم محدود کننده مناسب و جدا کردن محصولات حاصل از برش به واسطه الکتروفورز ممکن می‌شود (شکل ۹-۵).

PCR ARMS[2]

PCR مختص به الل، از پرایمرهای اختصاصی توالی‌های طبیعی و جهش‌یافته استفاده می‌کند. شایع‌ترین طراحی، سنجش دو لوله‌ای با پرایمرهای طبیعی و جهش‌یافته در واکنش‌های جداگانه است که در هر لوله پرایمرهای کنترل استفاده می‌شود تا از انجام واکنش PCR اطمینان حاصل شود. مثالی از یک

1. RFLP (Restriction Fragment Length Palymorphism)
2. Amplification-refractory mutation system



شکل ۷-۵ نمایی از آرایه هیبریدسازی ژنومی مقایسه‌ای با حد تفکیک 5-lokb جهت تشخیص تغییرات تعداد کپی دره تمام ژنوم

جدول ۳-۵ روشهایی برای تشخیص جهش‌ها

روش	جهش	مثال	مزایا/معایب
ساترن بلات	شناخته شده (یا باز آرایی‌های ناشناخته)	توسعه تکرار سه نوکلئوتیدی در دیستروفی میوتونی و سندرم ایکس شکننده	سخت و طاقت فرسا
تعیین اندازه محصول PCR	شناخته شده	جهش حذفی Peh508، توسعه سه نوکلئوتیدی در ژن‌های HTT SCA	هزینه کم ساده
ARM PCR	شناخته شده	جهش CFTR	انجام multiplex PCR امکان‌پذیر است
REAL TIME PCR	شناخته شده	فاکتور V لیدن	هزینه بالا
Droplet digital PCR	شناخته	برای هر ژنی قابل استفاده است	هزینه بالا
تعیین توالی به روش سنگر	شناخته و ناشناخته	برای هر ژنی قابل استفاده است	استاندارد طلایی
Next generation	شناخته و ناشناخته	برای هر ژنی قابل استفاده است	تجهیزات گران، ظرفیت بالا ولی آنالیز اطلاعات ناشی از آن سخت است و تفسیر واریانت جدید مشکل می‌باشد.

ارزیابی با PCR ARMS Multiplex در تشـــخیص ۵۰ جهش رایج در سیستیک فیبروزیس در جمعیت اوروپایی می‌باشد که در شکل ۱۰-۵ نشان داده شده است.

Real time PCR

انواع مختلف ســـخت افزارها بـــرای Real- time PCR وجود دارند و نسخه‌ها سریع که می‌توانند واکنش PCR را کمتر ۳۰ دقیقه کامل کنند. تکنولوژی فلورســـانت از تفاوت بین آللها در محصول PCR جهت تشخیص موتاسیون‌ها اســـتفاده می‌کند (شکل ۱۱-۵) TagmanTM و Light cyclerTM (نـــام تجاری دو دســـتگاه) از فن‌آوری فلورسانس بـــرای شناسایی جهش‌ها از راه تمایـز آللی فرآورده‌های PCR استفاده می‌کننـــد. شناسایـی جهش فاکتور V Leiden به واسطه تکنولوژی Taq Man معین شد.

انواع Realtime PCR در آزمایشـــگاه‌های میکروب شناسی پزشکی که از کیتهای تجاری جهت تشخیص سریع عفونت‌های ویروســـی استفاده می‌کنند بسیار متداول می‌باشد به واسطه PCR می‌توان در شناســـایی توالی‌های DNA میکروارگانیسم بیماری زای خاص قبل از تولید آنتی بادی و یا آماده شـــدن نتایج کشت بهره برد. تکنیک Real Time PCR نتایج سریعی خواهد داشت و نتیجه برخی از آزمایشها به مدت یک ساعت پس از نمونه گیری پاسخ دهی می‌شـــود، به ویژه برای مقابله با مقاومت متی سیلین در برابر استافیلوکوک اورئوس (MRSA) سریعا در ضمن پذیرش بیمار در بیمارســـتانها انجام می‌گیرد. و هر فردی که MRSA آن مثبت باشد برای کاهش خطر انتقال عفونت به سایر بیماران او را از بقیه جدا می‌کنند.

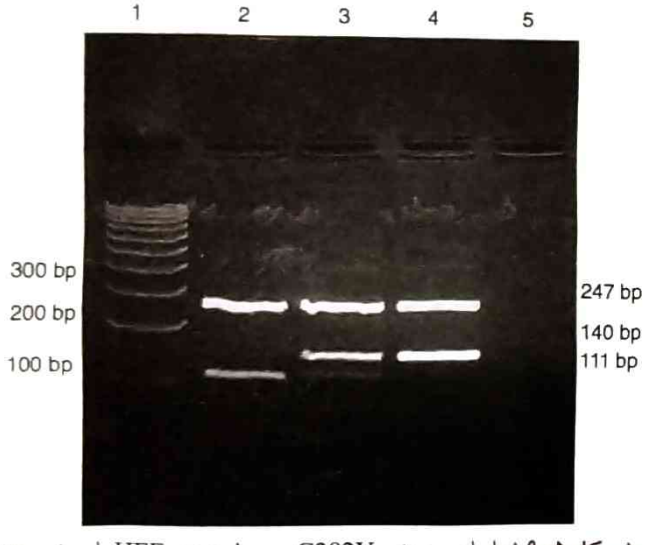
روش PCR می‌تواند به واسطه تعیین ترانس لوکاسیون مثلا ترانس لوکاسیون ۹,۲۲ که از ویژگی لوسمی میلوئید مزمن است در تشـــخیص لنفوما و لوسمی مفید واقع گردد.به دلیل حساسیت بالای pcr می‌توان اثرات جزئـــی باقی مانده از بیماری را پس از درمان تشـــخیص داد علائم اولیه عود قریب الوقوع برای گزینه درمان آگاهی دهنده می‌باشد.

PCR می‌تواند در شناسایی سرطان خون (لوکمی) با بررسی جابه جایی کروموزومی ۹,۲۲ که منجر به لوکمی میلوئیدی خفیف (CML) می‌شود، استفاده گردد. حساسیت PCR بدین معنی است که می‌تواند پس از درمان میزان پیشرفت بیماری را- در صورتیکه وجود داشته باشد- بررسی کند.

PCR Digital Droplet

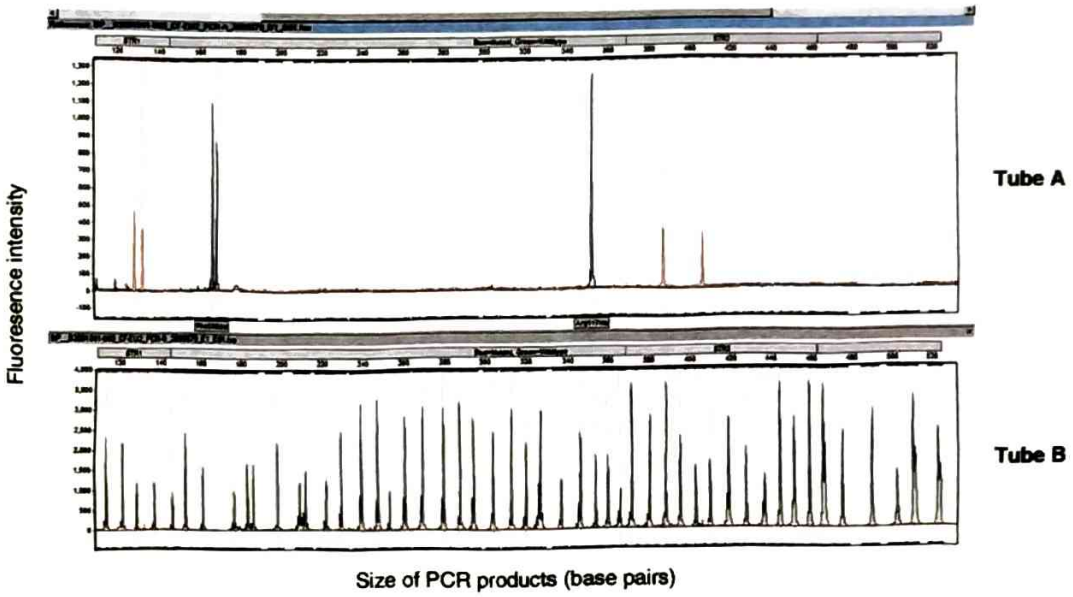
در ایـــن تکنیک که نوعی روش PCR می‌باشـــد که درون

شـــکل ۸-۵ تکثیر گسترش تکرار ســـه تایی GAA با روش PCR برای تشـــخیص اتاکســـی فردریش. محصول با اتیدیوم بروماید رنگ امیزی شـــده و به روی ژل آگارز ۵/۱ % الکتروفورز شده ردیف‌های یک وهشت مارکرهای اســـتاندارد ۵۰۰ جفت بازی را نشـــان میدهد ردیف دو وچهار بیماران هموزیگوت دارای توســـعه تکرار ردیف ســـه و شش کنترل‌های ســـالم ردیف پنج هترو زیگوت دارای توسعه تکرار و ردیف هفتم کنترل منفی , است.

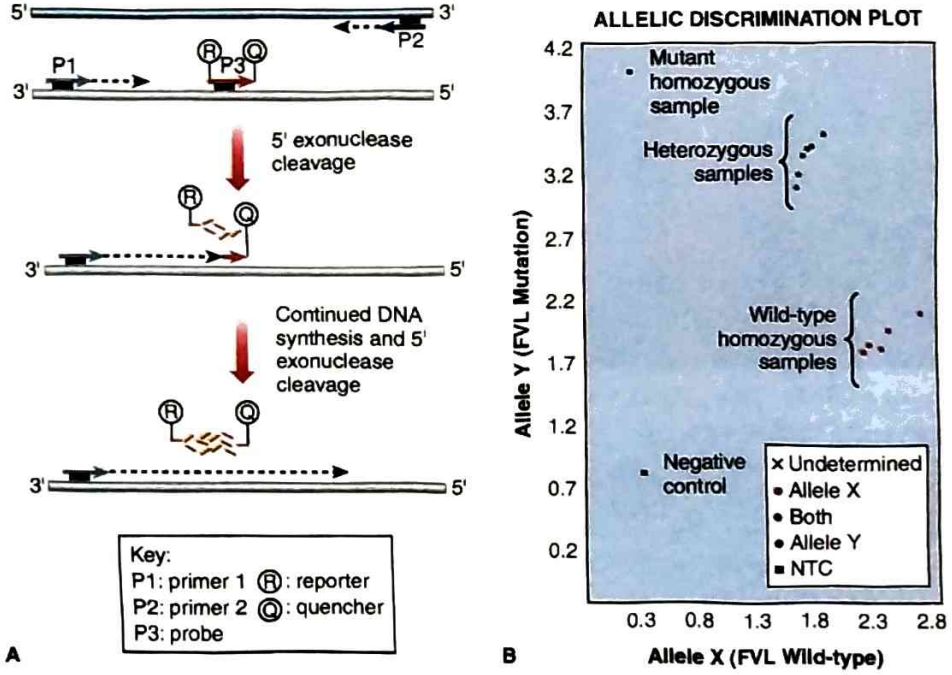


شـــکل ۵-۹ شناسایی جهش C282Y مربوط به ژن HFE با روش چند شـــکلی‌های طولی قطعات محدود شده (RFLP) نتیجه PCR طبیعی با طـــول ۳۸۷ با انزیم Rsal برش داده شـــده و قطعات ۲۷۴ و ۱۴۰ جفت بازی را ایجـــاد میکند. جهش C282Y این جهـــش یک جایگاه برش اضافی برای انزیم Rsal فراهم میکند که باعث میشـــود قطعات ۲۴۷ و ۱۱۱ و ۲۹ جفت بازی ایجاد شود. ستون یک مارکر یا نشانگر استاندارد با ۱۰۰ جفت بازی نشان میدهد ستون دو تا چهار بیمار هموزیگوت و فرد هتروزیگوت ســـالم را در ارتباط با جهش C282Y نشان میدهد. ستون پنجم کنترل منفی است.

هزاران قطـــره کوچک در اندازه نانولیتر انجام می‌شـــود تا بدین وســـیله سنجش کمی بســـیار دقیق و کامل نوکلئیک اسید انجام شـــود. نمونه DNA ژنومیک در این روش بســـیار رقیق می‌شود بـــه نحوی که یک یا صفـــر از DNA ژنومیک در هر قطره وجود دارد سپس در قطره پرایمرها، پروب متمایز کننده آللی Taq Man



شکل ۱۰-۵ تشخیص جهش‌های CFTR با واسطه دو لوله توسط RFLP-PCR. بیمار یک هتروزیگوت برای انواع p.Phe508del و p.Arg117His (قله‌های آبی را در قسمت بالایی - لوله A). نشان داده شده است.هتروزیگوت‌های Phe508 که به واسطه تکثیر ژن مرجع تشخیص داده شده اند (قله سبز در نمودار بالایی لوله A) موقعیت‌های مربوط به سایر واریانتها بررسی شده (قله سبز در نمودار پایینی -لوله B) پرایمرها برای چهار تکرار پشت سرهم کوتاه در هر دو لوله برای کنترل کمی و نمونه هدف در نظر گرفته شده‌اند (قله قرمز در هر دو آزمایش - لوله‌های A,B)



شکل ۱۱-۵ واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR Real time) برای تشخیص جهش فاکتور V لیدن (الف) تکنیک TaqMan. توالی که دارای جهش می‌باشد به واسطه پرایمرهای P1 و P2 و پروب، P3، مخصوص جهش می‌باشد و دارای دو فلوروفور است. فلوروفور گزارشگر، R به انتهای ۵ پروب و فلوروفور خاموش کننده Q به انتهای ۳ متصل شده است. در طول واکنش PCR، فعالیت اگزونوکلئازی ۵`انزیم پلیمراز سبب تجزیه پروب می‌شود و در نتیجه گزارشگر و خاموش کننده از هم جدا می‌شوند و در نتیجه سیگنال فلورسنت از گزارشگر ساطع میشود. (B) طرح ژنوتیپ TaqMan. هر نمونه با دو پروب مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد، یکی مخصوص توالی نوع جهش یافته و دیگری برای الل طبیعی. قدرت فلورسانت هر پروب روی نمودار ترسیم شده است (نوع نرما روی محور x و نوع جهش یافته روی محور Y). هر نمونه به واسطه سیگنال نقطه‌ای نشان داده شده است. نمونه‌ها بر اساس ژنوتایپ ممکن در سه خوشه طبقه‌بندی شده اند: هموزیگوت‌های نرمال، هموزیگوت‌های جهش یافته و هتروزیگوت. NTC فاقد الگو می‌باشد.

و سایر واکنش گرها مخلوط می‌شوند (همانطور که در Real time PCR معمول است) پس از تکثیر PCR میزان فلورسانت در هر قطره سنجش می‌شود و قطرات شمارش می‌شوند تا تعداد سیگنال آلل طبیعی و جهش یافته معین گردد.

این تکنیک حساسیت بالایی داشته و می‌تواند مقدار بسیار کم جهش را در موتاسیون‌های اکتسابی یا موزائیک و یا جهش‌های به ارث رسیده از پدر را در نمونه‌های DNA جنینی آزاد فاقد سلول شناسایی کند.

روش‌های توالی‌یابی

روش‌های توالی یابی یکی از متداول ترین تکنیک‌های آزمایشگاهی برای شناسایی جهش‌های مختلف و غربالگری آن‌ها می‌باشد که به بررسی این جهش‌ها در بیمارانی که مضنون به داشتن جهش‌های خاص توسط ژن یا ژن‌های خاص می‌باشند می‌پردازد. در صورتی که بیماری می‌تواند به علت جهش متفاوت در یک ژن یا تعدادی از ژن‌ها ایجاد شده باشد.

توالی‌یابی سنگر

استاندارد ترین روش وغربال‌گری جهش، توالی‌یابی DNA با استفاده از روش «خاتمهٔ زنجیرهٔ دی داُکسی» است که در دهۀ ۱۹۷۰ توسط فرد سنگر[1] ابداع شد. این روش در اصل از نشان‌دار کردن رادیواکتیو و تفسیر دستی اطلاعات بهره می‌گیرد. استفاده از برچسب‌های فلورسانس که توسط سیستم‌های لیزری رایانه‌ای تشخیص داده می‌شوند، سهولت استفاده از این روش را بهبود بخشیده و بازده و دقت را افزایش داده است. توالی‌یاب‌های موئینه‌ای امروزی، می‌توانند روزانه تا MB۱ (یک میلیون باز) را توالی‌یابی کنند.

توالی‌یابی دی‌داکسی شامل استفاده از یک DNA تک‌رشته‌ای (برای مثال فرآورده‌های PCR دناتوره شده) برای سنتز رشته‌های مکمل جدید با استفاده از یک DNA پلیمراز و یک پرایمر الیگونوکلئوتیدی مناسب است. علاوه‌بر چهار داکسی نوکلئوتید طبیعی (dNTPs) نسبتی از هریک از چهار دی‌داکسی نوکلئوتید مربوط نیز (ddNTPs) اضافه می‌شود که هر کدام با یک رنگ فلورسانس متفاوت نشان‌دار شده‌اند. دی‌داکسی نوکلئوتیدها، فاقد یک گروه هیدروکسیل در موقعیت کربن '3 هستند که مانع شکل‌گیری پیوند فسفودی استر می‌شود، در نتیجه هر لولهٔ آزمایش واجد مخلوطی از قطعات DNA با طول‌های متفاوت است که در دی‌داکسی نوکلئوتید مربوط به لوله خود خاتمه یافته‌اند، زیرا در هر مخلوط، واکنش خاتمهٔ زنجیره در نوکلئوتید مربوط، به‌صورت تصادفی رخ می‌دهد. هنگامی که فرآورده‌های واکنش توسط الکتروفورز موئینه‌ای جدا شوند، نردبانی از توالی‌های DNA با طول‌های متفاوت ایجاد می‌شود. توالی DNA مکمل الگوی DNA تک‌رشته‌ای توسط نرم‌افزار کامپیوتری تهیه می‌شود و ممکن است موقعیت یک جهش با یک بستهٔ نرم‌افزاری مناسب روشن شود (شکل ۱۳-۵).

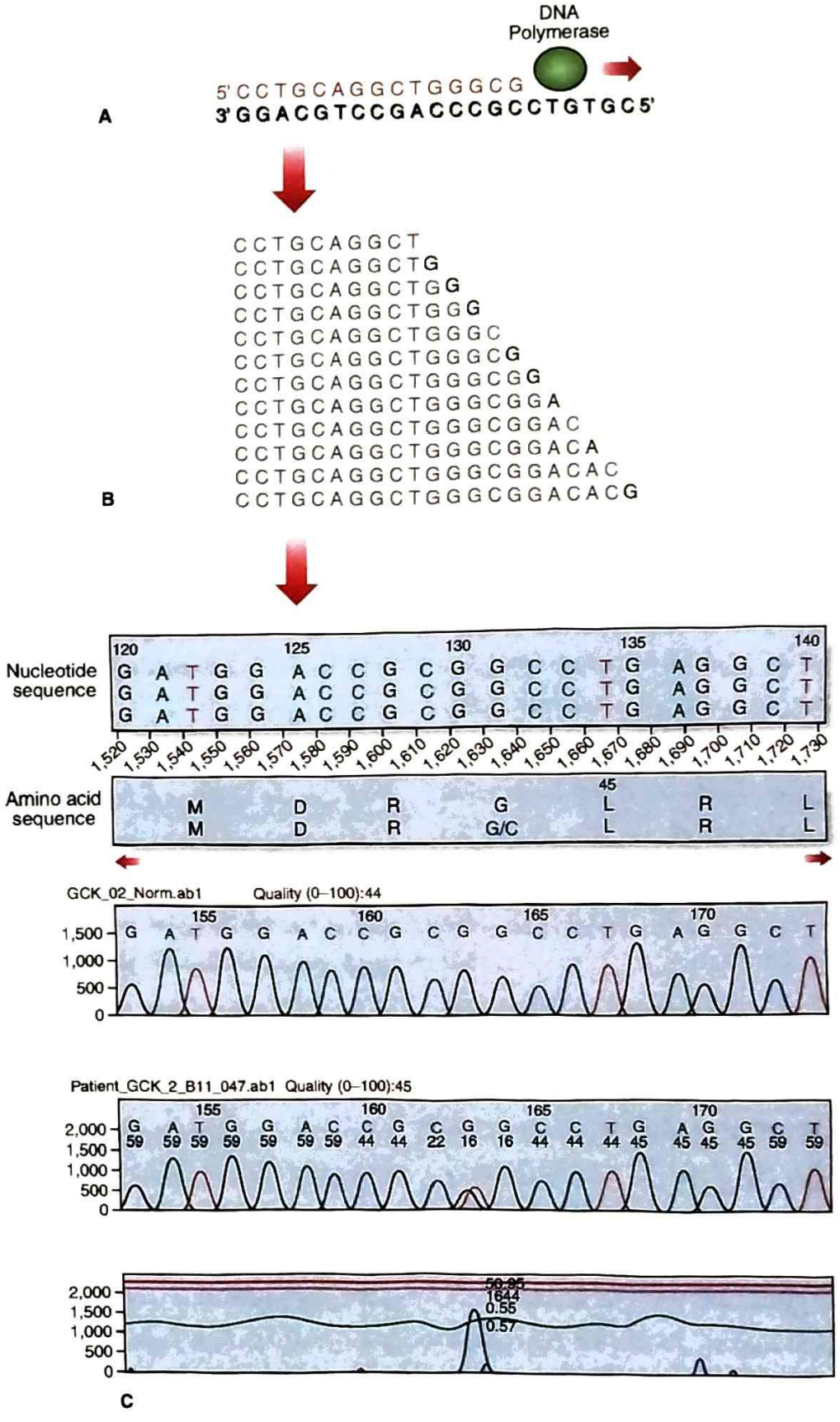
توالی‌یابی نسل بعد[2]

تقاضا برای توالی‌یابی با هزینه پایین به ابداع فن‌آوری‌های توالی‌یابی با کیفیت بالا که قادر به انجام چندین واکنش همزمان و تعیین توالی میلیون‌ها ردیف بازی در هر بار واکنش شده است. توالی یاب کلونال نسل بعد (دوم) با استفاده از همسان سازی (کلون سازی) invitro توسط PCR امولسیون یا Bridge PCR مولکول‌های منفرد DNA را تکثیر می‌کند (شکل ۱۳-۵). سپس مولکول DNA همانندسازی شده (کلون شده) به طور همزمان با استفاده از توالی‌یابی در حین سنتز یا به روش اتصال بازهای نشاندار فلورسانت که توسط اسکن لیزری شناسایی می‌شوند توالی‌یابی شد. و توالی‌های خوانده شده کوتاه است (حدود ۱۵۰-۲۵۰ جفت باز) و این توالی‌ها به یک توالی مرجع به منظور شناسایی واریانت‌هایی که می‌توانند سبب بیماری شوند نیاز دارد (شکل ۵-۱۴) و در جدول (۵-۴) این روش با توالی‌یابی سنجر مقایسه شده است. و مثالهایی از تنوع شناسایی شده توسط تعیین توالی نسل بعد در شکل (۵-۱۴) نشان داده شده است. توالی یاب‌های نسل سوم، دنباله‌های طولانی را از یک مولکول DNA در زمان واقعی توالی‌یابی می‌کنند (طول چندین کیلو باز) و روشهای توالی‌یابی نسل سوم در توالی‌یابی مناطق تکراری که طول قطعاتی که بایستی توالی‌یابی شوندکوتاه است و با مشکل همراه می‌باشد عملکرد بهتری دارند.

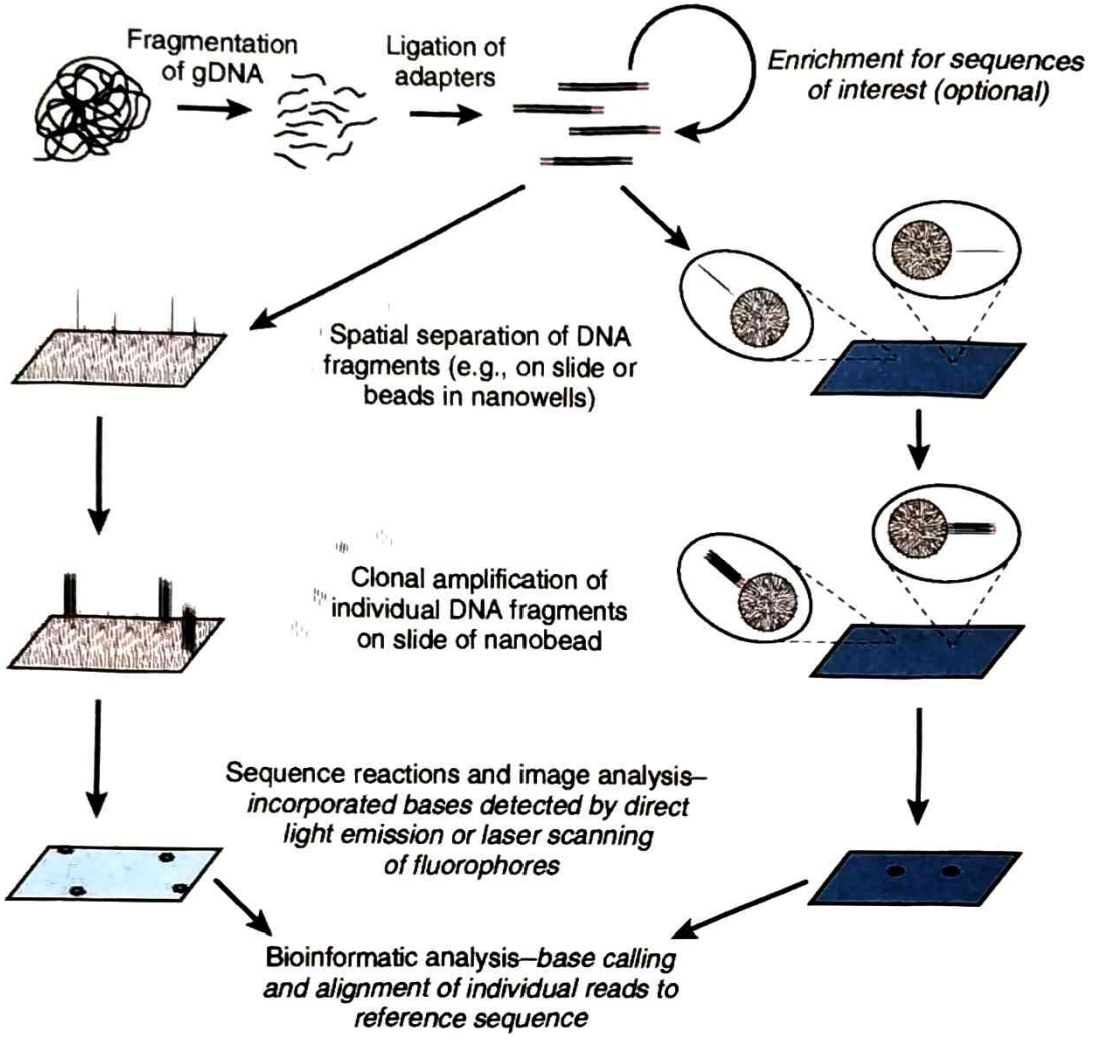
در اواسط سال ۱۹۹۰ دانشمندانی از دانشگاه کمبریج با نام‌های شانکار بالا ساندرامانیان و دیوید لکرمن روش توالی یابی همراه با سنتز را ابداع نمودند. بر طبق نظر آنها با استفاده از آرایه‌های کلونال و توالی‌های، یابی موازی انبوه از قطعات کوتاه با توالی‌یابی همراه فاز جامد که دارای توالی‌های خاتمه دهنده برگشت پذیر است می‌توان سرعت خواندن بازها را افزایش داده و هزینه‌ها را کاهش داد تا گونه‌ای که امروزه در عرض چند روز

1. Fred Sanger

2. next-generation sequencing



شکل ۱۲-۵ تعیین توالی DNA به روش دی دئوکسی فلورسنت. پرایمر تعیین توالی (با رنگ قرمز نشان داده می‌شود) به الگو متصل می‌شود و سنتز مکمل را در جهت نشـــان داده شـــده آغاز می‌کند (A). واکنش توالی شامل چهار نوع dNTP و چهار نوع ddNTP است که هریک با رنگ فلورسنت متفاوت برچسب‌گذاری شده‌اند. رقابت بین dNTPها و ddNTPها منجر به**p.Gly44Cys (GGC > TGC; glycine > cysteine)** تولید مجموعه‌ای از قطعات می‌شود، (B)که در مرحله بعد سپس با الکتروفورز از هم جدا می‌شوند تا یک الکتروفروگرام تولید شود. (C) جهش هتروزیگوت، توسط نرم‌افزار شناسایی می‌شود.



شکل ۱۳-۵ توالی‌یابی "کلونال" نسل بعدی. DNA قطعه قطعه شده و آداپتورها قبل از تکثیر کلونال بر روی یک مهره یا اسلاید شیشه‌ای متصل می‌شوند. توالی‌یابی درجا صورت می‌گیرد و بازهای متصل شده با انتشار مستقیم نور یا اسکن فلوروفورها تشخیص داده می‌شوند. تجزیه و تحلیل داده‌ها شامل اطلاعات خام و مقایسه با یک دنباله مرجع به منظور شناسایی جهش‌ها یا چندشکلی‌ها است

جدول ٤-٥ **مقایسه تعیین توالی سنگر با** Next generation sequencing

تولی یابی به روش سنگر	توالی‌یابی به روش Next generation sequencing
یک توالی در هر نمونه خوانده میشود	تعیین توالی انبوه موازی انجام میشود
هر خوانش ۵۰۰تا ۱۰۰۰ جفت باز طول دارد	هر خوانش۱۰۰ تا ۴۰۰ جفت باز طول دارد
۱میلیون جفت باز در هر روز در هر دستگاه	۲ بیلیون جفت باز در هروز در هر دستگاه
هزینه یک میلیون دلار در عوض ۱۰۰۰ جفت باز	هزینه یک میلیون دلار به ازای ۱۰۰۰۰۰۰۰جفت باز

توالی یابی انسان به هزینه ی کمتر از ۱۰۰۰ دلار انجام می‌شود. در صورتی که در اولین بار ما برای توالی یابی ژنوم انسان ده سال زمان برد و هزینه تقریبی آن ۲/۷ بیلیون دلار شد.

در موارد بالینی، توالی‌یابی نسل بعد در تشخیص‌های ژنتیکی در بیماری‌های نادری که ناهمگونی ژنتیکی را نشان می‌دهند مفید است به جای توالی‌یابی تک تک ژن‌ها به طور متوالی، می‌توان تمام ژن‌هایی که در آنها موتاسیون گزارش شده و عامل بیماری هستند با یک تست آنالیز شوند که این آنالیز می‌تواند از طریق هدف‌گیری‌های فیزیکی انجام شود که مجموعه مشخصی از ژنها را به وسیله هیبریداسیون یا تکثیر با PCR و یا از طریق تجزیه و تحلیل گروهی از ژنها با استفاده از اطلاعات توالی‌یابی ژنوم یا اگزوم (فصل ۴) بررسی می‌کنند. این آزمایشات گروهی ژن‌ها از دو ژن *BRCA1* و *BRCA2* در

سرطان خانوادگی پستان و تخمدان تا حدود ۱۰۰ ژن و برای مثال کاتاراکت مادرزادی و بیش از ۱۰۰۰ ژن برای ناهنجاری‌های ذهنی انجام می‌شود. توالی‌یابی اگزومی در موارد تشخیصی بالینی به صورت دائمی انجام می‌شود و این در حالی است که واریانت‌ها می‌توانند بر پایه استراتژی‌های ژنتیکی مانند توالی‌یابی تریو جهت شناسایی جهش‌های از نو (de novo) در افراد پروباند بیمار متولد شده از والدین سالم فیلتر شوند به جای آنکه بر مبنای ژن خاصی بررسی شوند.

توالی نسل بعد با خوانش بلند

توالی‌یابی نسل دوم خوانش کوتاه ۷۵ تا ۳۰۰ بازی را انجام می‌دهد و همانطور که توصیف شد به نقشه توالی مرجع انسانی احتیاج است. تعیین توالی خوانش بلند (تعیین توالی نسل سوم)، خواندن طولانی‌تر از ۱۰ تا ۱۰۰۰۰۰باز را با طول حدکثر ۲ میلیون باز انجام می‌دهد. مولکول‌های تکی که در زمان واقعی تعیین توالی شده اند، اغلب نیاز به تکثیر ندارند. دو روش اصلی وجود دارد که از تکنولوژی نانوپور (ریز منفذ) استفاد می‌کند. هنگامیکه DNA یا RNA از داخل منفذ عبور می‌کنند مکمل رشته الگو به طور مستقیم در زمان واقعی سنتز می‌شود و از دزوکسی ریبو نوکلئوتید نشاندار با چهار رنگ فلورسانت متمایز استفاده می‌گردد و این حرکت اسید نوکلئیک از بین این منافذ سبب تغییر جریان الکتریکی شده و این تغییر مانیتور می‌گردد.توالی‌های با طول‌های متفاوت تولید می‌شود. مزیت توالی‌یابی با خوانش بلند برای آنالیز ژنومی بالینی آن است که ۱)سر هم بندی ژنوم را بهبود می‌بخشد و و خوانش‌های بلند می‌تواند منطقه تکرار شونده باشد. ۲) شناسایی بهتر باز آرایی‌های پیچیده و واریانتهایی که در نواحی تکراری هستند و ۳) ظرفیت انجام هاپلوتایپ برای تعیین اینکه آیا واریانتها با هم (به صورت CIS) به ارث می‌رسند.

آنالیز مقداری

اکثر روش‌های توصیف شده در بالا، جهش‌های نقطه‌ای، اضافه‌ها و حذف‌های کوچک را تشخیص می‌دهند. حذف‌های یک یا تعداد بیشتری اگزون، در پسران مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن شایع است و ممکن است به‌وسیلهٔ یک PCR چندگانه[1] که فقدان یک یا بیش از یک محصول PCR را آشکار کند، شناسایی شود. با این وجود شناسایی این جهش‌ها در زنان ناقل که یک نسخه سالم را روی کروموزوم x خود دارند دشوارتر است، زیرا ژن طبیعی روی کروموزوم X دیگر، حذف را پوشش می‌دهد.

جهش‌های حذفی بزرگ و جهش مضاعف‌شدگی[2] در تعدادی از بیماری‌ها گزارش شده و ممکن است یک اگزون منفرد، چند اگزون یا یک ژن کامل را دربرگیرد. (برای مثال HNPP و HMSN نوع یک، فصل ۱۹) چندین روش برای شناسایی این جهشها توسعه یافته است (جدول ۵-۵).

تکنیک تکثیر پروب چند گانه ی وابسته به اتصال MLPA (Mulitiplex ligation Dependent Probe Amplification)

این تکنیک به عنوان یکی از با کیفیت‌ترین تکنیک‌ها برای شناسایی جهش‌های حذفی و مضاعف شدگی کاربرد دارد (شکل۱۵-۵). هر پروپ MLPA دارای دو مارکر الیگونوکلئوتیدی فلوئورسنتی است که می‌تواند به صورت مجاور هم در توالی ژن هدف هیبرید شود. زمانی که هیبریداسیون اتفاق می‌افتد دو الیگونوکلئوتید به یکدیگر به وسیله لیگاز متصل شده و مانند PCR باعث تکثیر محصول مدنظر می‌شوند (هرکدام از این الیگونوکلئوتیدها دارای پرایمرهای عمومی در انتهای خود می‌باشند) هر کدام از این پروپ‌ها دارای توالی فاصله اندازهای بلند متغیری هستند که می‌توانند باعث جداسازی محصولات PCR در الکتروفورز موئینه شوند. بیش از ۴۰ پروب یا کاوشگر در یک واکنش می‌تواند تکثیر شود.

PCR فلورسانت کمی (QF-PCR)

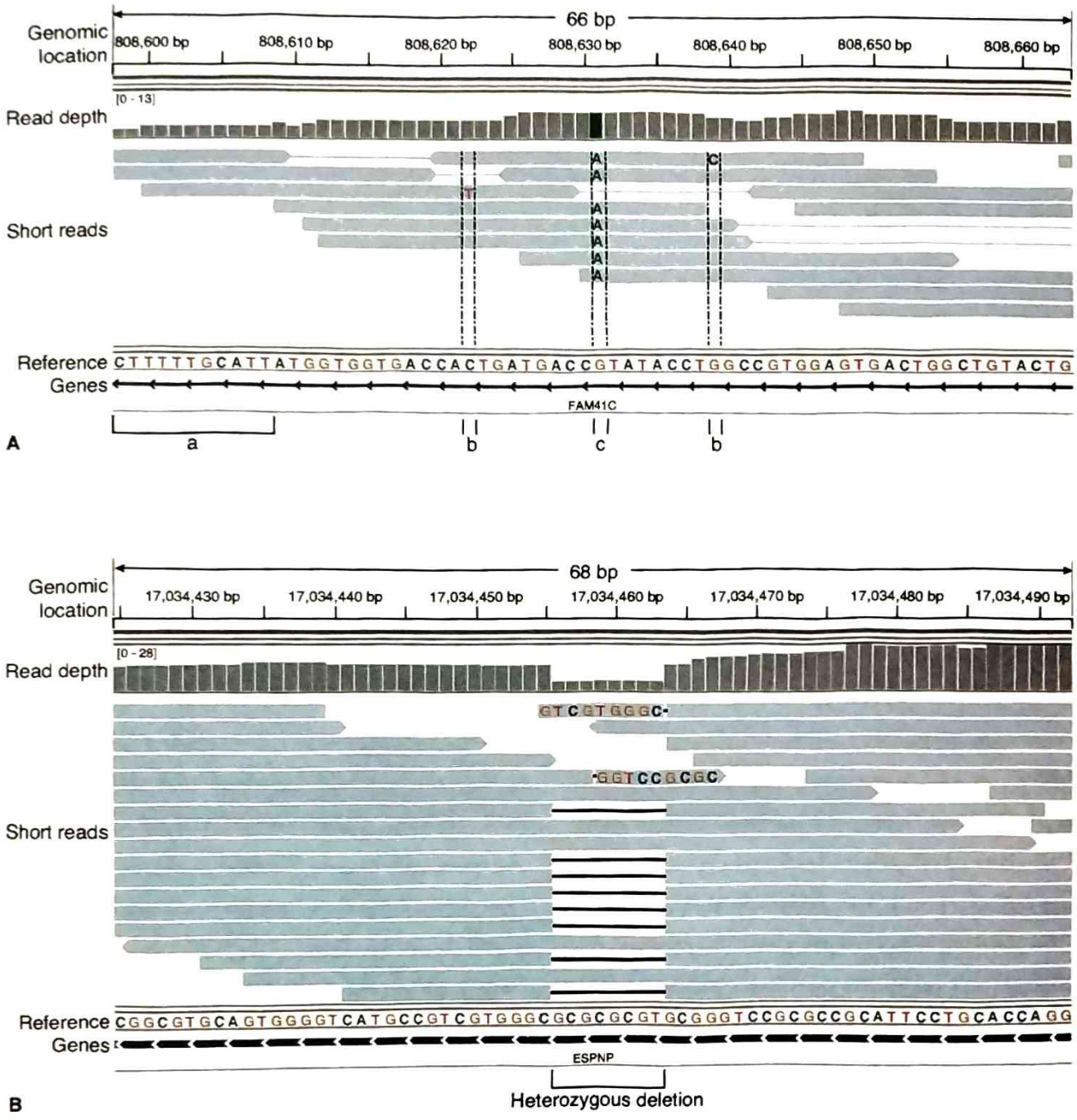
بررسی آنالیز داده‌ها به وسیله PCR فلورسانت کمی یکی از روش‌های رایج در غربالگری آنیوپلوئیدی‌ها برای مثال پیش از بارداری است. میکروساتلایتهایی که روی کروموزوم‌های ۱۳، ۱۸ و ۲۱ قرار گرفته می‌توان با multiplex PCR تکثیر داد و یک تریزومی که می‌تواند به دلیل حضور سه آلل باشد یا به وسیله اثر دوز که یک آلل بیش از حد بیان شده است، شناسایی شوند (شکل ۱۶-۵).

ریزآرایه هیبریداسیون ژنومی مقایسه ایی (CGH)

آرایه CGH به عنوان یک تکنیک تخصصی در شناسایی جهش‌های حذفی و مضاعف شدگی در مقیاس کل ژنوم است (شکل ۱۷-۵). آرایه‌ها در تشخیص بالینی استفاده می‌شوند و شامل پروب‌هایی برای کل ژنوم می‌باشند که برای تشخیص جهش‌های جدید بکار می‌روند و همچنین از پروبهایی استفاده می‌شود که در تشخیص سندرم‌های حذفی و مضاعف شدگی

1. multiplex

2. duplication



شکل ۱۴-۵- همترازی قطعات توالی‌یابی شده جفت شده در انتهای ردیف با ژنوم مرجع. نوکلئوتیدهایی که در خوانش متفاوت با ژنوم رفرنس علامت گذاری شده اند a یک مکان با میزان پوشش کم توالی‌یابی مشخص شده است b واریانتها در این مکان‌ها بیشترین خطای توالی‌یابی می‌باشند. C در این مکان فرد مورد توجه برای الل A هموزیگوت می‌باشد یک واریانت واقعی خوانش‌های طویل‌تر و با میزان پوشش بیشتری از توالی‌یابی را نشان می‌دهند B ردیف سازی خوانش‌ها دارای حذف شدگی هتروزیگوت مشخص شده است خوانش‌های دارای یک حذف هشت جفت بازی با رنگ سیاه مشخص شده اند این تصویر با استفاده از نرم افزارIGV تهیه شده است

کاربرد دارد. برای تفسیر جهش‌های جدید آگاهی از تنوع تعداد کپی‌های نرمال لازم است.

توالی یابی نسل جدید

در صورتیکه توالی DNA هدف به جای تکثیر با PCR با هیبریداسیون تکثیر گردد، این امکان وجود دارد که اطلاعات مربوط به تعداد کپی‌ها از طریق تعیین توالی نسل بعد حاصل شود. این تکنیک اولین روشی است که می‌تواند جابجایی‌های بازی و درج حذف‌های کوچک و تغییرات تعداد کپی‌ها را در سطح اگزون و کل‌ژن بررسی می‌کند.

جدول ۵-۵ روشهایی برای تشخیص تعداد نسخه‌ها

روش	تغییرا اعداد نسخه	مثال	فواید و معایب
MULTI LIGATION DEPENDENT PROPE AMPLIFICATION	شناسایی شده	انالیز حذف‌های ساب تلومری حذف اختصاصی ژن	مناسب برای تشخیص بالینی اما روشهای آزمایشگاهی طاقت‌فرساست و نیاز به DNA کیفیت بالا دارد.
PCR فلئورسنت کمی	شناسایی شده	تست‌های قبل تولد برای بررسی انیوپلوئیدی	سریع اما به مارکرهای میکروساتلایت آگاهی دهنده دارد
DROPLET DIGITAL PCR	شناسایی شده	تایید حذف و مضاعف‌سازی یافت شده با روش‌های متفاوت	انعطاف‌پذیر است از پرایمر استاندارد PCR استفاده می‌شود ولی رویکرد ژن محور دارد.
ARRAY CGH	شناسایی شده شناسایی نشده	آزمایشی جهت تاخیر تکوینی شدید، اختلالات یادگیری و مادرزادی	شناسایی هرگونه حذف و مضاعف شدگی اما تفسیر واریانت جدید سخت است.
NEXT GENERATON SEQUENCING	شناسایی شده شناسایی نشده	آنالیز همه ژنهایی که توالی‌یابی شده اند	تجهیزات گران است ظرفیت بالاست و حجم عظیمی از داده‌ها برای آنالیز است و تفسیر واریانتها دشوار می‌باشد

PCR قطره دیجیتالی:

این تکنیک به عنوان یک تکنیک بسیار کارآمد در شناسایی جهش‌های حذفی و مضاعف شدگی کاربرد دارد که در آن به وسیله PCR، درون هزاران قطره کوچک در اندازه نانولیتر انجام می‌شود تا میزان کمی و دقیق اسید نوکلئیک معین گردد. نمونه DNA رقیق می‌گردد بطوریکه هر قطره ممکن است حاوی یک یا صفر مولکول DNA باشد و به طور مجزا با پرایمرها برای ژن مورد نظر و ژن‌های مرجع (خانه‌دار) ترکیب می‌شوند. پس از تکثیر با PCR در هر قطره میزان فلورسانت اندازه‌گیری می‌شود و غلظت DNA هدف به صورت تعداد کپی در هر میکرولیتر در کسری از واکنش‌های مثبت با استفاده از آمار پویزون محاسبه شده و نسبت تعداد کپی‌های DNA هدف با ژن مرجع مقایسه می‌شود. و تعداد کپی‌های ژن با مقدار احتمالی غیرطبیعی تخمین زده می‌شود.

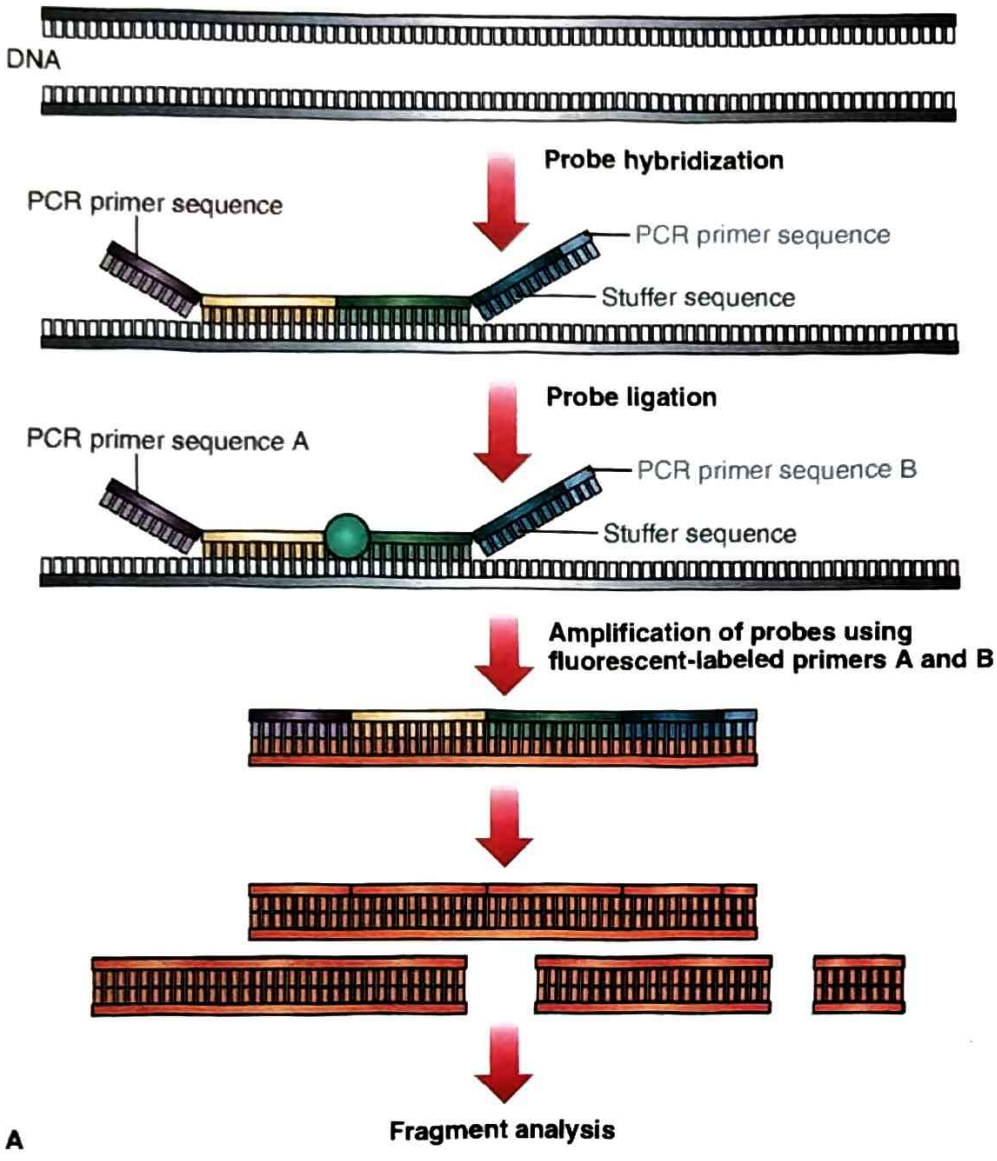
تفسیر واریانتها:

توالی‌یابی ژنوم تقریبا ۴ الی ۵ میلیون واریانت را در مقایسه با ژنوم هدف معین کرد. شناسایی واریانت مسبب بیماری یا جفت واریانتها (برای بیماری مغلوب اتوزومی دارای واریانت هتروزیگوت مرکب)، شبیه یافتن سوزن در انبار کاه است. از بیوانفورماتیک برای فیلتر کردن واریانتها جهت ایجاد یک لیست کوتاه از واریانتها برای بررسی دستی استفاده می‌شود. (شکل ۵-۱۸). آخرین مرحله معمولا توسط محققین آزمایشگاه انجام می‌شود که شامل بحث و گفتگو با تیم درمانی بیماران است.

در اختلالات بالینی تنوع در ژنها که در ارتباط با اختلالات مندلی (تک ژن) است به گروه‌های زیر طبقه بندی می‌شود: پاتوژنتیک یا بیماری‌زا، شبه بیماری‌زا، شبه خوشخیم، خوشخیم، نامعین. طبقه‌بندی واریانتها در زمینه بیماری‌ها و الگوهای وراثتی گزارش شده است. در سال ۲۰۱۵ توسط کالج آمریکایی ژنتیک پزشکی و ژنومیک یک دستورالعملی منتشر شد که با مسیرهای پاتولوژیک مولکولی مرتبط بود و یک چهارچوبی را برای طبقه‌بندی شواهد و مدارک واریانتها (که شامل اطلاعات جمعیتی، محاسباتی، عملکردی، جداسازی می‌باشد) ایجاد کرد و می‌توان دریافت که که اصطلاحات جهش و پلی‌مرفیسم (چند شکلی) دیگر برای توصیف واریانتها در تشخیص بالینی استفاده نمی‌شوند. این تغییرات معین می‌کند که هر فرد میلیونها تنوع ژنتیکی دارد و طبقه بندی دوتایی و علاوه بر این معنای منفی کلمه جهش بسیار تصور ساده لوحانه‌ای به نظر می‌رسد.

توالی‌یابی ژنوم به در تست‌های تشخیص پزشکی:

امروزه توالی‌یابی ژنوم انسان در مدت دو روز و هزینه کمتر از ۱۰۰۰ دلار انجام می‌گیرد. مقایسه توالی‌یابی اگزومی با توالی‌یابی ژنوم که در بالین انجام می‌شود، مشخص کرده است که توالی‌یابی ژنوم جهت تشخیص موتاسیون اینترونی داخلی که سبب پیرایش ناقص می‌شود و جهش‌های نواحی تنظیمی و نوارایی متعادل کروموزومی بازده تشخیصی بیشتری دارد. (جدول ۶-۵). اگرچه میانگین عمق توالی خوانده شده به طور

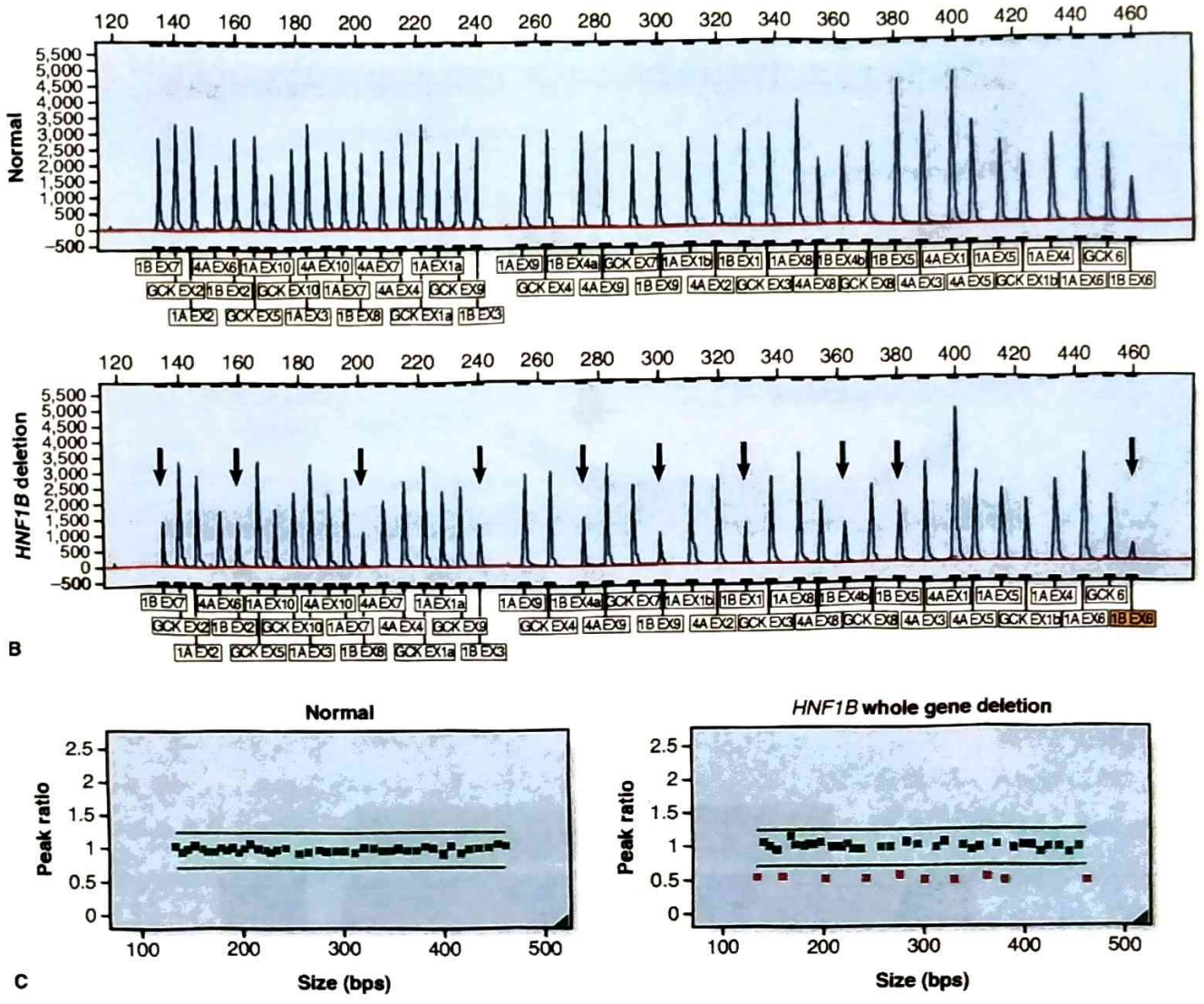


شکل ۱۵-۵ (A) شکل تکثیر پروب چند گانه ی وابسته به اتصال (MLPA). (B) تشخیص حذف کل ژن شامل اگزون ۱-۹ ژن HNF1B در مقایسه با یک نمونه مرجع نرمال (قسمت بالای صفحه). این کیت MLPA همچنین شامل پروب‌های ژن‌های HNFIA، GCK و HNF4A است. (C) نشان دهنده نمودارهای پیک به صورت گرافیکی است که نسبت قله ایی که نرمالایز(طبیعی) شده بین نمونه‌های نرمال مرجع و بیمار مقایسه شده است. هر نقطه نشان دهنده یک قله است: سبز یا بنفش = قله در محدوده نرمال (۰,۷۵-۱,۲۵)، قرمز = قله حاوی حذف (نسبت ۰,۷۵>) یا مضاعف شدگی (< ۱,۲۵) می‌باشد. داده‌ها با استفاده از GeneMarker، SoftGenetics LLC مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

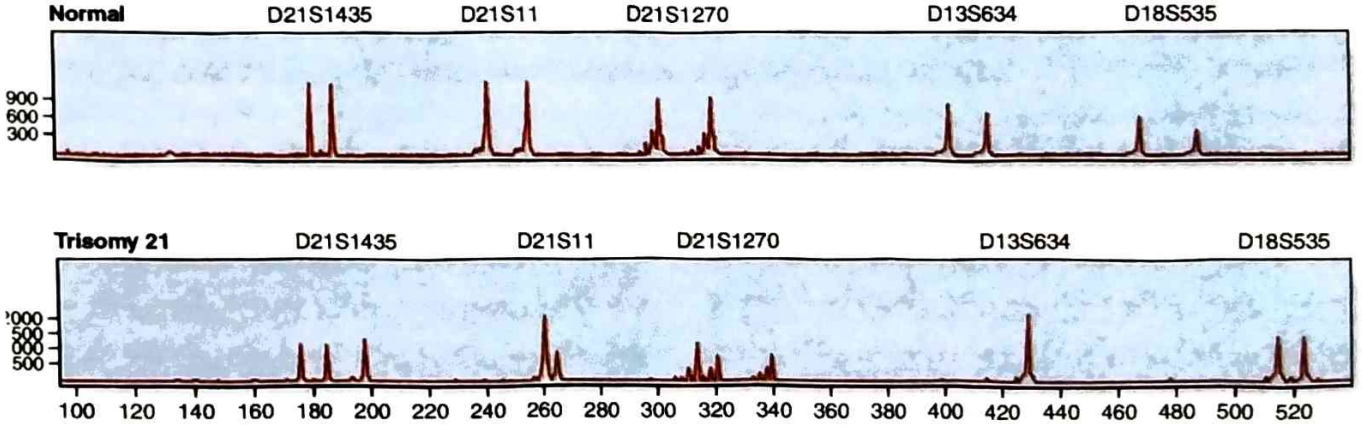
کلی پایین‌تر از توالی‌یابی اگزوم است اما میزان پوشش در خوانش‌ها یکنواخت‌تر است و انتظار می‌رود افزایش حساسیت برای شناسایی تغییرات کپی وجود داشته باشد.

اما چالش بزرگ ذخیره و پردازش حجم وسیعی از اطلاعات به واسطه توالی‌یابی ژنوم است و این در حالی است که بیشتر توالی‌ها، غیرکدکننده می‌باشند و در حال حاضر در زمینه بیماری‌های انسانی قابل تفسیر نیستند. درک علمی از regulome منجر به ابتکار پروژه دایره المعارف توالی DNA یا ENCoDE[1] شد که منجر به شناسایی عناصر تنظیمی جدید می‌شود. در آینده ممکن است کل ژنوم یک فرد آنالیز شود و همه واریانت‌هایی که مرتبط با بیماری‌های شناخته شده هستند و همچنین واریانت‌های پاسخ به دارو شناسایی شود. سئوال پاسخ داده نشده آن است که چه مقدار استراتژی‌های پیش بینی کننده پزشکی ممکن است بر پایه این دانش پیاده‌سازی شوند و آیا توالی‌یابی ژنوم آن قدر رایج می‌شود که همه نوزادان در بدو تولد توالی‌یابی شوند؟ به دلیل مسائل اخلاقی و اجتماعی و اقتصادی و تضمین‌های ژنتیکی و به اشتراک گذاشتن این اطلاعات و حریم خصوصی هر فرد، بحث‌ها و مناظراتی وجود دارد.

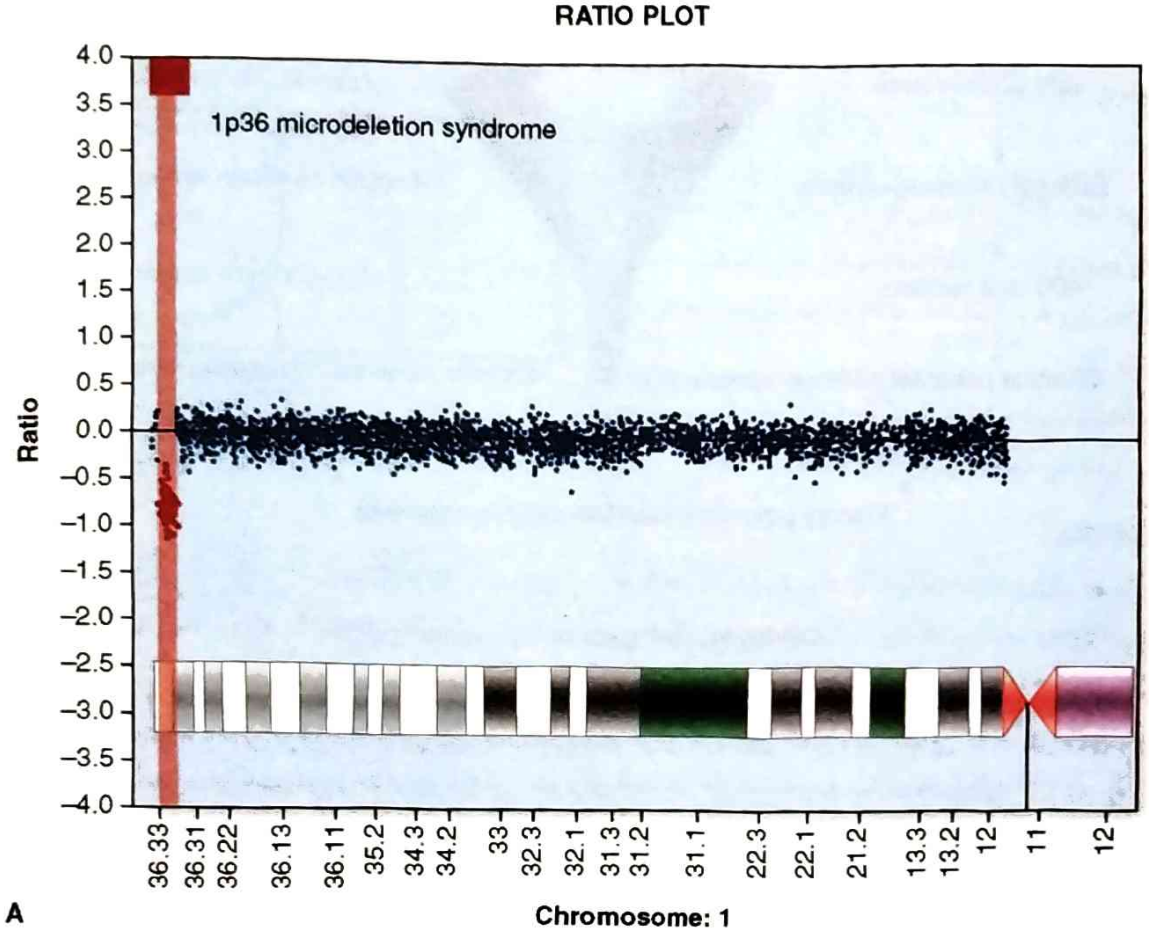
1. Encyclopedia of DNA Elements

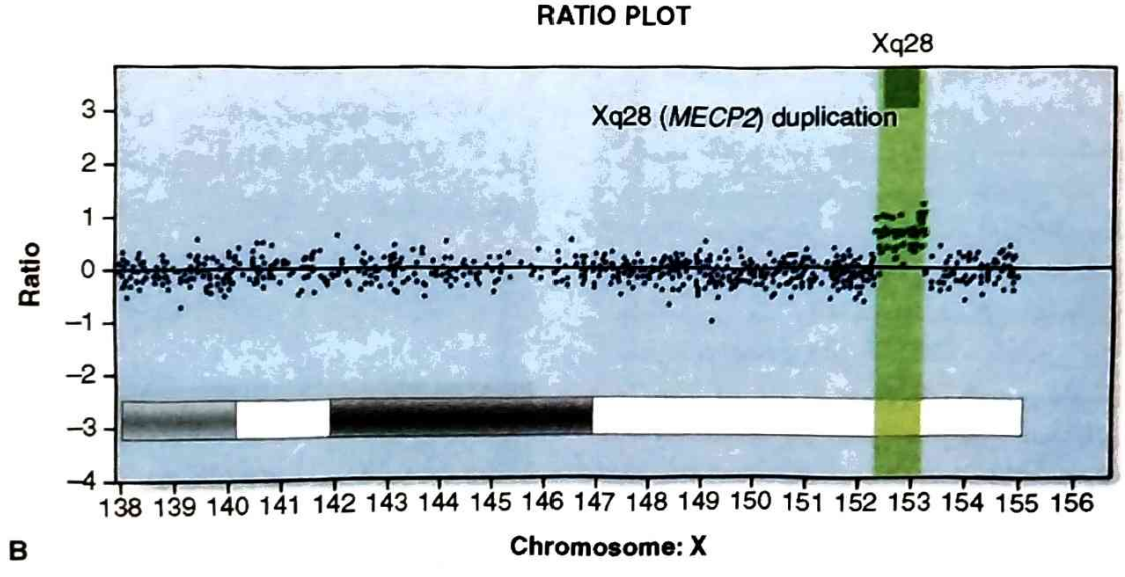


شکل ۱۵-۵ ادامه

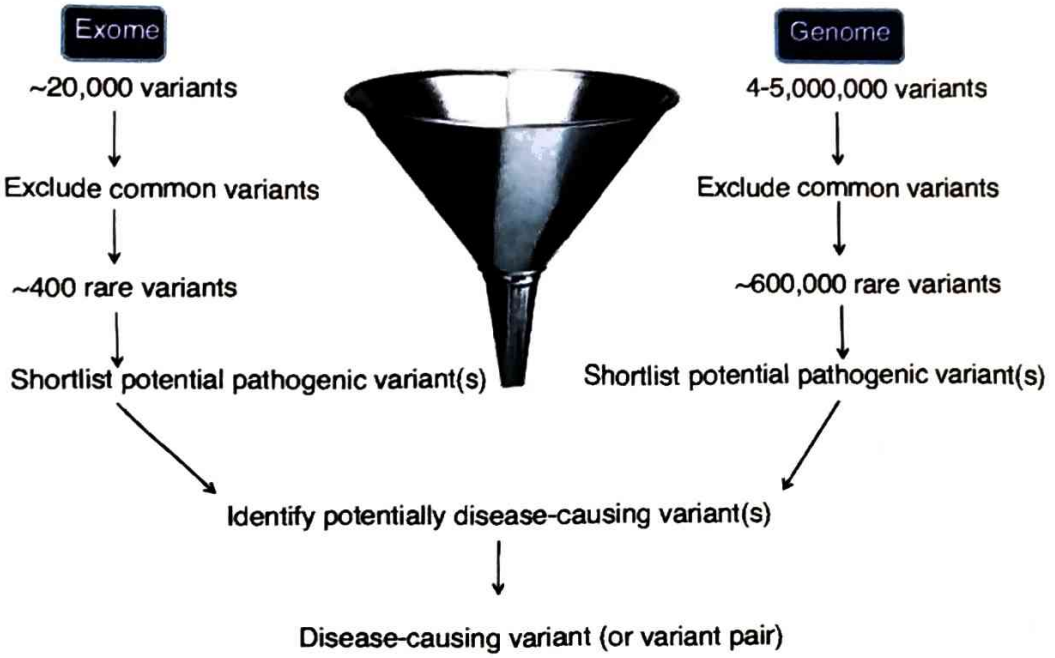


شکل ۱۶-۵ QF-PCR برای تشخیص سریع اختلالات تعدادی (آنیوپلوئیدی) پیش از تولد. پانل بالایی یک فرد نرمال را با دو آلل برای هرمارکر میکروساتلایتی نشان می‌دهد و پانل پائینی تریزومی ۲۱ را نشان می‌دهد که دارای سه الل میکرو ساتلایتی D21S1270,D21S1435 و یا اثر دوزاژ ژنی D21S11 می‌باشد. مارکرهای میکروساتلایتی برای کروموزوم ۱۳و ۱۸ یک پروفایل نرمال را نشان داده اند.





شکل ۱۷-۵ شناسایی تغییرات تعداد کپی توسط هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای آرایه (این آرایه شامل ۱۳۵۰۰۰ پروب الیگونوکلئوتیدی است). (الف) بیمار مبتلا به سندرم ریز حذف 1P36 مضاعف سازی ژن MECP2 از کروموزوم Xq28.



شکل ۱۸-۵ تشخیص واریانتهای مسبب بیماری (یا جفت واریانت) با تعیین توالی اگزوم یا ژنوم. هر اگزوم یا ژنوم انسان دارای ۲۰۰۰۰ یا ۴ تا ۵ میلیون نوع واریانت در مقایسه با توالی مرجع دارد. از بیوانفورماتیک برای فیلتر کردن واریانتهای شایع و واریانتهایی که به طور بالقوه پاتوژن هستند استفاده می‌شود. لیست کوتاهی از واریانتها به صورت دستی بررسی شده برای تشخیص واریانت مسبب بیماری وجود دارد.

جدول ٦-٥ مزایا و معایب روش توالی‌یابی ژنوم بامقایسه اگزوم

فواید	عیب ها
آماده کردن کتابخانه در زمان کوتاه	هزینه بالا
اینترون‌ها هم شامل می‌شود	هزینه بیشتر ذخیره اطلاعات
توالی‌های تنظیمی رو پوشش میدهد	آنالیز واریانتهای زیاد
تشخیص بهتر تغییرات کپی	مشکلات در تفسیر واریانتهای غیر کد کننده
تشخیص‌های جهش ساختاری	

مفاهیم بنیادی

۱- واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) تحولی انقلابی را در ژنتیک ایجاد کرده است. می‌توان از یک ژن از نمونهٔ DNA یک بیمار، در عرض چند ساعت، بیشتر از یک میلیون نسخه تکثیر کرد. فرآورده‌های PCR ممکن است برای تشخیص وجود یک جهش بیماری‌زا، بازآرایی ژنی یا عامل عفونی، تجزیه و تحلیل شوند.

۲- تکنیک‌هایی مثل ساترن و نورترن‌بلات، توالی‌یابی DNA و غربال‌گری جهش، Real-time PCR و بررسی ریزآرایه می‌توانند برای شناسایی و بررسی توالی‌های ویژه DNA مورد نظر، مورد استفاده قرار گیرند. و همچنین برای بررسی ساختار و عملکرد ژن طبیعی و به‌علاوه آشکارسازی آسیب‌شناسی مولکولی بیماری ارثی.

این امر ابزاری را برای تشخیص بیماری قبل از ظهور علائم آن، تشخیص فرد ناقل و تشخیص پیش از تولد فراهم می‌کند که یا توسط آنالیز مستقیم جهش و یا به‌طور غیرمستقیم با استفاده از نشان‌گرهای چندشکلی در بررسی‌های خانوادگی است.

۳- ریزآرایه چند شکلی تک‌نوکلئوتیدی (چیپ) هیبریداسیون. آرایه ژنومی مقایسه‌ای و تکنیک توالی یابی نسل بعد، توانایی آنالیز وسعت ژنومی تک نوکلئوتیدی چندشکل، کپی‌های واریانت‌های عددی و واریانت‌های توالی‌یابی شده را دارند. این روش‌ها بستگی به ابعاد مورد بررسی مثل بیماری‌های خاص می‌تواند متفاوت باشد.

۴- به واسطه توالی‌یابی نسل بعد می‌توان تست‌های همزمان را برای همه ژن‌هایی که جهش دارند و شناخته شده‌اند و سبب اختلالات تک ژنی می‌باشند، انجام داد. پانل ژنی ممکن است به صورت فیزیکی به واسطه هیبریداسیون یا PCR از ژن مورد نظر مورد هدف قرار بگیرد یا ممکن است یک پانل مجازی باشد که کل اگزوم توالی‌یابی می‌شود اما یک ژن خاص تجزیه و تحلیل می‌گردد. توانایی توالی‌یابی ژنوم برای بست ۱۰۰ دلاری، مراحلی از توالی‌یابی ژنوم است که به عنوان آزمایش تشخیصی بالینی در شناسایی جانشینی بازی و دخول یا حذف‌های کوچک، تغییرات تعداد کپی و بازآرایی‌های کروموزومی در یک تست منفرد مطرح می‌شود.

نکات فصل مهندسی ژنتیک

حامل‌های کلون سازی ژن:

پلاسمیدها:

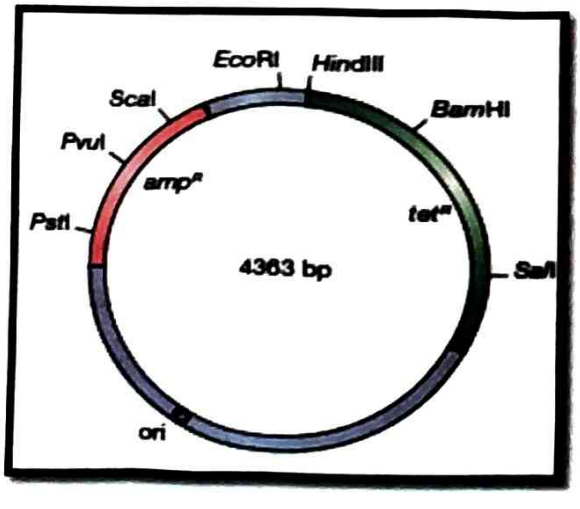
مولکول‌هـــای DNA حلقوی که در ســـلول‌های باکتریایی به‌طور مستقل وجود دارند. آن‌ها اغلب مسئول بروز صفات مفیدی برای باکتری میزبان فرد هســـتند. مثلاً صفت مقاومت به برخی آنتی‌بیوتیک‌ها

پلاسمیدهای مهندسی ژنتیک شده: انواعی از پلاسمیدها به منظور کارایی بهتر در مهندسی ژنتیک دستکاری شده‌اند.

پلاسمید pBR322:

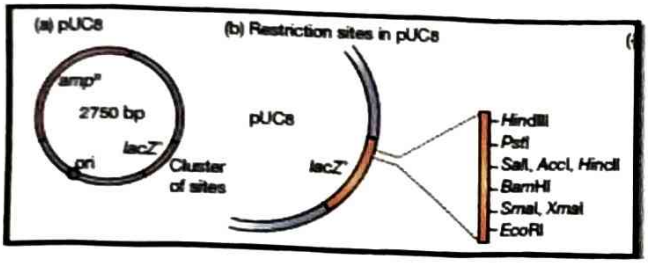
این وکتـــور دارای bp4363 بوده و حامـــل ژن مقاومت به آمپی‌ســـیلین (amp^R) و تتراســـایکلین (tet^R) به عنوان شاخص انتخاب می‌باشـــد، ori آن تحت EcoE1 است و مخصوص Ecoli است.

یکـــی از مزیت‌های این پلاســـمید این اســـت کـــه تعداد نسخه‌های نســـبتاً بالایی دارد. این وکتور در محدوده ژن مربوط tet^R دارای جایگاهی شناســـایی برای BamHI، HindIII و SalI اســـت و در محدوده ژن amp^R یک جایگاه شناسایی برای St1 دارد.



پلاسمید pUC8:

دارای bp2750 و ژن amp^R می‌باشـــد. در ایـــن وکتـــور ژن amp^R دارای محل‌هـــای بـــرش انحصاری نیســـت و تمام جایگاه‌های شناســـایی در یک قطعه‌ی کوچـــک از ژن Lac z′ حمل‌شونده توســـط pUC8 تجمع یافته‌اند (موسوم به Multiple Cloning Site (MCS)) / ورود ژن به MCS ســـبب عدم تولید آلفا پپتید در نتیجه عدم تولید بتاگالاکتوز فعال می‌شود که از این امر در Screening استفاده می‌شود.



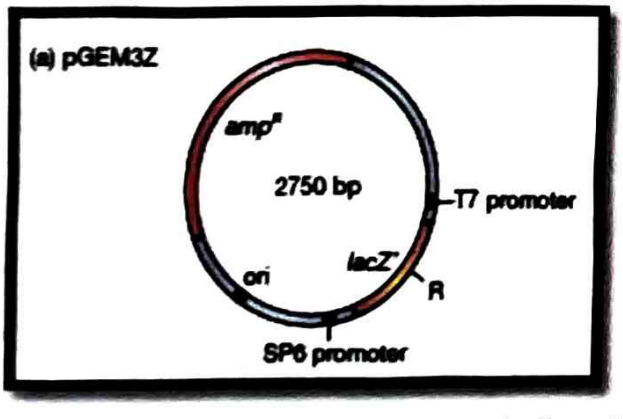
شکل ۱۹-۱۳

PUC8 داری قدرت پذیرش بیش‌تری از pBR322 است زیرا طول کم‌تری دارد.

پلاسمید pGEM3Z:

ایـــن وکتور از نظر انـــدازه و حمل ژن‌های amp^R و Lac z′ کاملاً مشابه پلاسمید pUC8 می‌باشـــد. تفاوت این دو وکتور در این است که pGEM3Z دارای دو قطعه‌ی کوچک DNA اضافی، به عنوان محل شناسایی (پروموتر) برای آنزیم DNA پلیمراز، در دو طرف مجموعه محل‌های برش (MCS) می‌باشد.

اگر مولکـــول pGEM3Z نوترکیب با RNA پلیمراز مخلوط شـــود، نســـخه‌های RNA از قطعه‌ی کلون شده، ساخته می‌شود. RNA ســـاخته شده را می‌توان به عنوان جستجوی هیبرید کردن (Hybridization Probe) مورد اســـتفاده قرار داد یا ممکن اســـت برای آزمایشـــات مربوط به مطالعه‌ی پردازش RNA یا ســـاخت پروتئین مورد اســـتفاده قرار دارد. در واقع، پلاســـمید pGEM3Z، نوعی وکتور بیانی می‌باشد.



باکتریوفاژها:

ویرس‌هایی هســـتند کـــه به‌طور اختصاصـــی باکتری‌ها را آلوده می‌کنند. این‌ها فقط از یک مولکول DNA (یا گاهی اوقات RNA) تشکیل شده‌اند که چندین ژن از جمله ژن‌های لازم برای همانندسازی و یا تولید کپسید را حمل می‌کند.

فاژ λ:

ایـــن فاژ نوعی فاژ ســـری - دمی می‌باشـــد که DNA در ســـاختمان چند وجهی سر فاژ قرار گرفته و از دم، برای اتصال فاژ به سطح باکتری و تزریق DNA به درون سلول استفاده می‌شود.

مولکـــول DNA این فاز Kb49 بوده و مولکولی خطی با دو انتهای آزاد می‌باشـــد. این مولکول خطی به صورت دورشته‌ای و در دو انتهـــای مولکول دارای یک قطعه کوتاه ۱۲ نوکلئوتیدی به صورت DNA تک رشـــته‌ای می‌باشد. این دو قطعه تک رشته‌ای مکمل هم بوده و بـــا اتصال به یکدیگر، یک مولکول حلقوی دو رشته‌ای تشـــکیل می‌گردد. ژنوم فاژ بعد از ورود به سلول میزبان جهت همانندســـازی به صورت حلقوی در می‌آید. به این ناحیه‌ی مکمل، Cos Site گفته می‌شود.

Cos Site محلـــی برای جداســـازی قطعـــات ژنوم پس از همانندسازی به روش چرخه غلتان است

حامل‌هـــای الحاقـــی (Insertional Vetors): این وکتورها حاصـــل حذف بخش‌هـــای غیرضروری فاژ λ جهـــت بالا رفتن ظرفیت وکتور می‌باشند، مثال: **λgt10** و **λZAPII**

حامل‌های جایگزینی (Replacement Vectors): این وکتورها برای کلون سازی ژن دارای دو جایگاه شناسایی اختصاصی برای هر اندونوکلئاز محدودگر می‌باشـــند. این جایگاه‌ها در دو انتهای یک قطعه از DNA که با DNA کلون‌شـــونده جایگزین می‌گردد، قرار گرفته‌اند. مثال: **λEMBL4**

فاژ M13:

فـــاژ M13 نمونه‌ای از فاژهای رشـــته‌ای با ۶۴۰۷ bp طول و به صورت تک‌رشـــته‌ی حلقـــوی می‌باشـــد. (ظرفیت حمل تا ۱/۵ Kb) (تنها دارای ۳ ژن برای ســـاخت کپســـید می‌باشد) این فاژ به ژن‌های مورد نیاز برای درج در ژنوم میزبان احتیاج ندارد و تزریق مولکول DNA آن به سلول باکتری از طریق پیلی صورت می‌گیرد. مولکول تک‌رشـــته‌ای M13 در داخل ســـلول به عنوان الگو برای ساخت رشته مکمل خود عمل می‌کند و در نتیجه، یک DNA دو رشته‌ای طبیعی حاصل می‌شود.

مزیت این فاژ این اســـت که در تعیین توالی به روش سنگر که به DNA تک‌رشته نیاز است از آن استفاده می‌شود.

وکتورهـــای M13 هم‌چنیـــن در تکنیـــک نمایـــش فاژی (Phage display) کاربری دارند. نمایش فاژی تکنیکی است برای تعیین و شناســـایی جفت ژن‌هایی که محصولات پروتئینی آن‌ها با یکدیگر برهمکنش می‌کنند. در واقع روشی است برای مطالعه اینترکشن پروتئین - پروتئین.

فاژمید: وکتور دورگه‌ی پلاسمید - فاژ M13 با ظرفیت حمل ۱۰ Kb مثال: pEMBL8 (M13+PUC8)

کاسمید: وکتور دورگه‌ی پلاسمید و بخش Cos Site فاژ λ با ظرفیت حمل ۳۰-۴۴ Kb

فاســـمید: وکتور دورگه‌ی پلاسمید F و بخش Cos Site فاژ λ / ظرفیت حمل آن از کاسمید نیز بیش‌تر است.

کروموزوم مصنوعـــی باکتریایی یـــا (Bacterial artificial Chromosome) BAC: این وکتورها براساس پلاسمید F باکتری بوده و قادر به حمل DNA ورودی تا ۳۰۰ Kb می‌باشـــند. کشف این وکتورها ســـبب شـــد تا کلون‌های کتابخانه‌ی ژنومی کاهش یابد.

باکتریوفاژ P1:

این فاژ نســـبت به فاژ λ برتـــری دارد چرا که این فاژ قادر به قرار دادن ۱۱۰-۱۱۵ Kb DNA در ساختمان پوشش پروتئینی (کپسید) خود می‌باشد.

کروموزوم مصنوعی مشتق از P1 یا (P1 – derived artificial chromosome) PAC: ایـــن وکتور که از ترکیب کردن وکتورهای P1 و BACها بوجود آمده‌اند تا ۱۳۰ -۱۵۰ kb ظرفیت دارند.

پلاســـمید اپی‌زومال مخمر یا (Yeast episomal Plasmid) YEP: هم می‌تواند مانند پلاســـمید مســـتقل همانندسازی کند و هم می‌تواند در کروموزوم مخمر وارد شـــود. YEP13 یک حامل دوگانه است علاوه بر مبدا همانندسازی و ژن قابل انتخاب لوسین ۲ (LEU2) دارای کل PBR322 نیز می‌باشد پس هم در مخمر و هم در ECOLI تکثیر می‌شود.

- YIP: یا پلازمید واردشونده، به مخمر یک پلازمید باکتریایی کـــه ژن مخمر را حمل می‌کند ماننـــد URA3 (این ژن آنزیم اروتیدین ۵ فســـفات دکربوکسیلاز را کد کرده که در ساخت نوکلئوتیدهای پیریمیدینی استفاده می‌شود.
- YRP: پلاســـمیدهای تکثیـــری مخمر: ماننـــد یک پلازمید مســـتقل تکثیر شده و شـــامل PBR322 و Trp1 است که در ساخت تریپتوفان نقش دارد.

کروموزوم مصنوعی مخمر یا Yeast artificial dromosome (YAC):

این وکتور براســـاس کروموزوم مخمر و با توجه به اجزای کلیدی هر کروموزوم ســـاخته شده است. وکتورهای YAC به‌طور معمول برای کلون‌سازی قطعات ۶۰۰ Kb به کار می‌روند و انواع خاصـــی قادر به حمـــل DNA با اندازه‌ی ۱۴۰۰ Kb هســـتند. از

مشکلات این ناقل عدم پایداری قطعه وارد شده می‌باشد و DNA کلون شده به واسطه نوترکیبی‌های درون مولکولی، دچار نوآرایی می‌شود. هر کروموزوم دارای ۳ جزء کلیدی سانترومر، دو تلومر و مبدأهای همانندسازی می‌باشد که یک وکتور یوکاریوتی باید آن‌ها را داشته باشد. و YAC نیز به‌طور مثال YAC3 یک پلازمید PBR322 است که حاوی چند ژن مخمر است که دارای مبدا همانندسازی و سانترومر و تلومر است و دارای ژن‌های URA3 و TRP1 می‌باشد. و هم‌چنین قطعه SUP4 هم دارد که به عنوان شاخص انتخاب آن است.

ناقلین HAC: کروموزوم‌های مصنوعی انسانی هستند که مدت زیادی در سلول کشت بافت باقی می‌مانند و ممکن است در آینده به عنوان وکتورهای درمانی استفاده شوند. و این وکتورها چون عنصر خارج کروموزومی هستند باعث موتاسیون زایی در ژنوم در اثر الحاق قطعه خارجی به آن نمی‌شوند و محدودیت طولی در حمل DNA خارجی ندارند.

وکتورهای ویروسی برای پستانداران:

ویروس SV40: قادر به بیان در تمام پستانداران می‌باشد که در برخی میزبان‌ها چرخه لیتیک و در بقیه چرخه‌ی لیزوژنیک دارد. اندازه‌ی ژنوم آن ۵/۲ Kb است وحاوی ۲ گروه ژن (ژن‌های اولیه (early) که پروتئین‌های دخیل در همانندسازی ویروس را کد می‌کند و ژن‌های تأخیری (late) که پروتئین کپسید ویروس را کد می‌کند، است. استفاده از این وکتور از جهت اندازه‌ی DNA کلون شده محدودیت ایجاد می‌کند.

- **آدنو ویروس:** قادر به کلون سازی قطعات DNA تا kb۸ (بیش‌تر از ویروس SV40) می‌باشد در خارج سلول (به صورت اپی‌زومال) قرار می‌گیرد بنابراین کلون آن گذرا می‌باشد و بعد حذف می‌شود.
- **پاپیلوما ویروس:** در مقایسه با دو ویروس قبلی ظرفیت نسبی بیش‌تری برای DNA ورودی دارد. این ویروس، دارای قابلیت ایجاد رده‌های سلولی ترانسفورم شده‌ی پایدار است. ویروس پاپیلومای گاوی (BPV) که سبب زگیل گاوی می‌شود، دارای یک چرخه‌ی عفونت غیرکشنده در موش است.
- جهت تولید پروتئین نوترکیب در رده‌های سلولی موشی، از حامل دو میزبانه که از BPV و توالی‌های PBR322 درست شده‌اند و قادر به همانندسازی در موش و سلول باکتریایی هستند، استفاده می‌شود.
- **ویروس همراه آدنو (AAV):** در غیاب ویروس کمکی، ژنوم AAV به DNA میزبان وارد می‌شود که حالت درون ژنومی آن اختصاصی است. همیشه درون کروموزوم ۱۹ در محل خاصی وارد می‌شود در ژن درمانی مهم است
- **رترو ویروس:** معمول‌ترین حامل مورد استفاده در ژن درمانی هستند و به محل‌های تصادفی وارد می‌شوند ولی قطعه وارد شده پایدار است که یک مزیت محسوب می‌شود

وکتورهای غیرویروسی برای پستانداران:

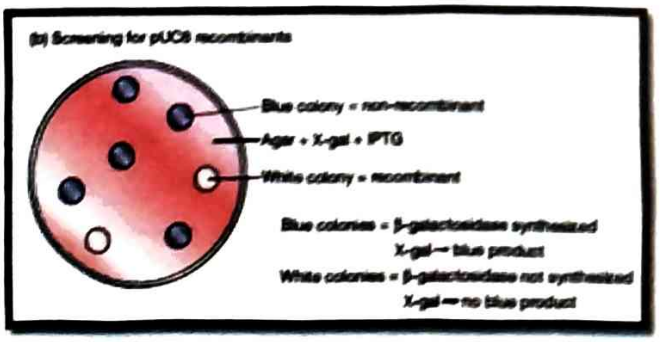
لیپوزوم: لیپوزوم‌های تکامل یافته که دارای یک غشای دو لایه لیپیدی هستند که در ژن درمانی استفاده می‌شوند و به آن لیپوپلکس گویند که به ترکیب لیپوپلکس که حباب‌های کوچک توخالی متشکل از دو لایه لیپیدی و آب و در درون خود هستند به همراه DNA پلی پلکس گویند.

غربالگری و گزینش:

برخی پلاسمیدها مثل 8PUC به دلیل حضور ژن Lac z′ در ژنوم خود دارای انتخاب یک مرحله‌ای می‌باشند. در این حالت در مرحله‌ی اول، باکتری‌هایی که پلاسمید (و در نتیجه ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک) را دریافت نکرده‌اند، در حضور آنتی‌بیوتیک می‌میرند. سپس به محیط کشت ماده‌ای به نام X–gal که آنالوگ لاکتوز است و رنگ سفید دارد اضافه می‌شود. همان‌طور که می‌دانیم پلاسمیدهای PUC حاوی ژن Lac z′ در ناحیه‌ی ورود قطعه‌ی DNA هدف می‌باشد. چنانچه قطعه DNA وارد پلاسمید شده باشد، این ژن گسیخته شده و از بین می‌رود.

ژن Lac z′ کدکننده‌ی آنزیم β گالاکتوزیداز، آنزیم تجزیه‌کننده‌ی لاکتوز به گلوکز و گالاکتوز، می‌باشد. این آنزیم می‌تواند آنالوگ لاکتوز به نام X–gal (۵ – برومو – ۴– کلرو – ۳– ایندولیل – β — D گالاکتوپیرانوزید) را شکسته و یک محصول با رنگ آبی ایجاد نماید.

در واقع افزودن X–gal به محیط کشت، باکتری‌های حاوی پلاسمید نوترکیب (به رنگ سفید) را از باکتری‌های واجد وکتور بدون قطعه DNA هدف (به رنگ آبی) متمایز می‌کند. این روش انتخاب Lac (Lac Selection) نیز نامیده می‌شود. نام‌های دیگر این غربالگری انتخاب سفید – آبی / α – مکمل‌سازی است (چون α و β گالاکتوزیداز تکمیل‌کننده هم هستند).



شکل ۱۹-۱۷

کتابخانه ژنومی (Genomic Library):

یک کتابخانه ژنومی، مجموعه‌ای از تعداد کلون یا پلاک است که به‌طور تقریبی تمام ژن‌های موجود در یک ارگانیسم مشخص را داراست. کتابخانه ژنی با خالص سازی کل DNA سلولی تهیه می‌شود. سپس هضم نسبی با آنزیم‌های محدودگر انجام می‌شود و قطعات به دست آمده را در یک وکتور مناسب کلون می‌کنند. استفاده از وکتورهای کلون سازی که قادر به حمل DNA بزرگ‌تری باشند، سبب می‌شود که تعداد کلون‌های مورد نیاز در یک کتابخانه‌ی ژنومی کاهش یابد.

کتابخانه Complementary DNA Library (cDNA):

بیان ژن از یک بافت به بافت دیگر یا از سلول به سلول دیگر یا حتی در یک سلول در شرایط زمانی متفاوت متغیر است پس می‌توان با بررسی بر روی mRNAهای یک سلول ظرفیت بیانی و عملکردی آن سلول را شناسایی کنیم و در این میان فقط ژن‌هایی که بیان می‌شوند به mRNA رونویسی می‌گردند، لذا اگر mRNA به عنوان ماده‌ی اولیه به جای DNA در تهیه‌ی قطعه‌ی کلون‌شونده به کار گرفته شود، کلونی‌های حاصل تنها بخش انتخاب شده‌ای از کل ژن‌های موجود در سلول خواهند بود. خود mRNA را نمی‌توان درون یک وکتور کلون سازی قرار داد، بنابراین به کمک آنزیم رونوشت بردار معکوس (RT)، از روی رشته‌ی RNA موجود، یک رشته‌ی مکمل DNA (cDNA) ساخته می‌شود. سپس بخش RNA مولکول هیبرید را از طریق تیمار با RNase تخریب می‌کنند. قطعه DNA حاصل را، پس از دو رشته‌ای شدن به کمک DNA پلیمراز I، به یک وکتور متصل کرده و کلون می‌کنند.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز یا Polymerase Chain Reaction (PCR):

PCR فرآیندی است که طی آن ناحیه‌ی کوچکی از مولکول DNA، مثل یک ژن، به وسیله آنزیم DNA پلیمراز بارها کپی می‌شود. در این روش، از دو قطعه تک‌رشته‌ای اسید نوکلئیک کوتاه به نام پرایمر استفاده می‌شود. اصول این روش بر پایه پلیمریزاسیون از انتهای این پرایمرها می‌باشد. محصول نهایی PCR یک DNA دورشته‌ای می‌باشد.

ملزومات واکنش PCR:

dNTP

رشته‌ی الگو (template)

آنزیم پلیمراز ← انواع رایج Taq و Pfu

Taq یک DNA پلی‌مراز مقاوم به حرارت یک پروتئین ۹۴ کیلو دالتونی است که دارای ۲ خاصیت آنزیمی می‌باشد.

DNA پلی‌مراز Taq به یون Mg^{2+} وابسته است. میزان بیش‌تر یا کم‌تر از حد نرمال این یون بر عملکرد آنزیم تأثیر منفی دارد.

Pfu دارای خاصیت ۵'→۳' اگزونوکلئازی بوده، بنابراین دارای خاصیت تصحیح اشتباه است.

از مشکلات مربوط به PCR آن است که آنزیم Taq پلیمراز به انتهای هر رشته که سنتز می‌کند، یک نوکلئوتید آدنوزین می‌افزاید یعنی محصول دو رشته‌ای PCR دارای انتهای صاف نیست و در انتهای ۳' دارای یک نوکلئوتید اضافه می‌باشد و جهت کلونینگ محصولات PCR در فرایندی به نام TA کلونینگ این محصولات را با T- وکتور که دارای بخش Overhang T (دارای بخش اضاف T) در دو انتهای ۳' وکتور است، متصل می‌گردد و در نتیجه محصولات PCR با کارایی بالا کلون می‌شوند

انواع روش‌های PCR:

Real – TimePCR: در این روش. از یک دستگاه آشکار ساز فلورسانت به منظور تکثیر توالی‌های اسید نوکلئیک ویژه و اندازه گیری همزمان غلظت آن‌ها استفاده می‌شود و دارای دو کاربرد است: ۱) تعیین کمی بیان ژن ۲) غربال جهش‌ها و پلی‌مرفیسم‌های تک نوکلئوتیدی و این تکنیک در آزمایشگاه‌ها نیز برای اندازه گیری فراوانی توالی‌های DNA یا RNA در نمونه‌های بالینی و صنعتی استفاده می‌شود

روش‌های آشکارسازی مورد استفاده در Real – TimePCR:

استفاده از یک رنگ فلورسانت که با اتصال به DNA دو رشته‌ای، علامت قابل ردیابی تولید می‌کند. که به نام SYBER Green I معروف می‌باشد

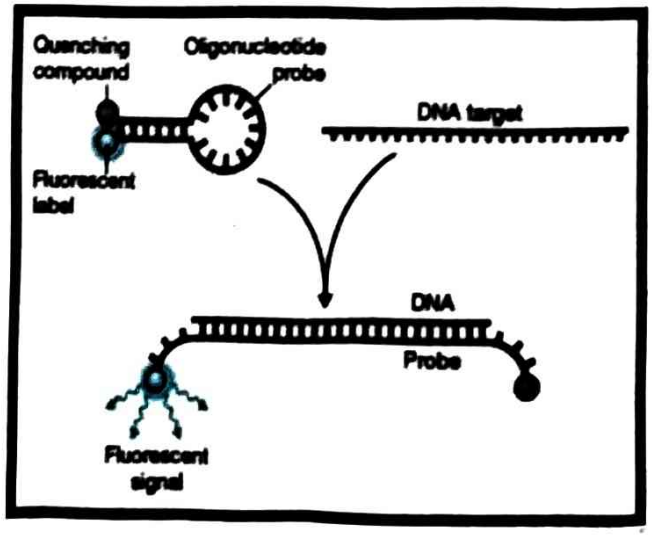
این رنگ در حالت آزاد پرتوی فلورسانت نسبتاً کمی دارد و پس از اتصال با DNA دو رشته‌ای میزان فلورسانت آن تا ۱۰۰ برابر افزایش می‌یابد و مشکل آن این است که می‌تواند به

توالی‌های DNA دو رشـــته‌ای غیر اختصاصی مانند پرایمر دایمر و یا محصولات تکثیر نشـــده غیر اختصاصی متصل شود و جهت کنتـــرل این پدیده، یک منحنی ذوب در انتهای این فرآیند ایجاد می‌شود.

اســـتفاده از الیگونوکلئوتید کوتاهی به نام پروب گزارشـــگر (reporter probe) که در هنگام هیبریداســـیون با محصول PCR ایجاد ســـیگنال می‌کنـــد. این روش منجر به شـــکل‌گیری یکی از انواع Real – time PCR تحت عنوان Q-PCR شـــده اســـت. پروب بـــه کار رفته در این روش، در یک انتها رنگ فلورســـنت و در انتهـــای دیگر خود دارای جـــزء خاموش‌کننده (Quencher) می‌باشد. در حالت عادی، پروب به گونه‌ای طراحی شده است که دو انتهای آن به هم چسبیده است و سیگنالی تولید نمی‌شود. اما به محض اتصال پروب به محصولات PCR این ارتباط گسیخته و سیگنال‌های فلورسنت شروع به تولید می‌کنند.

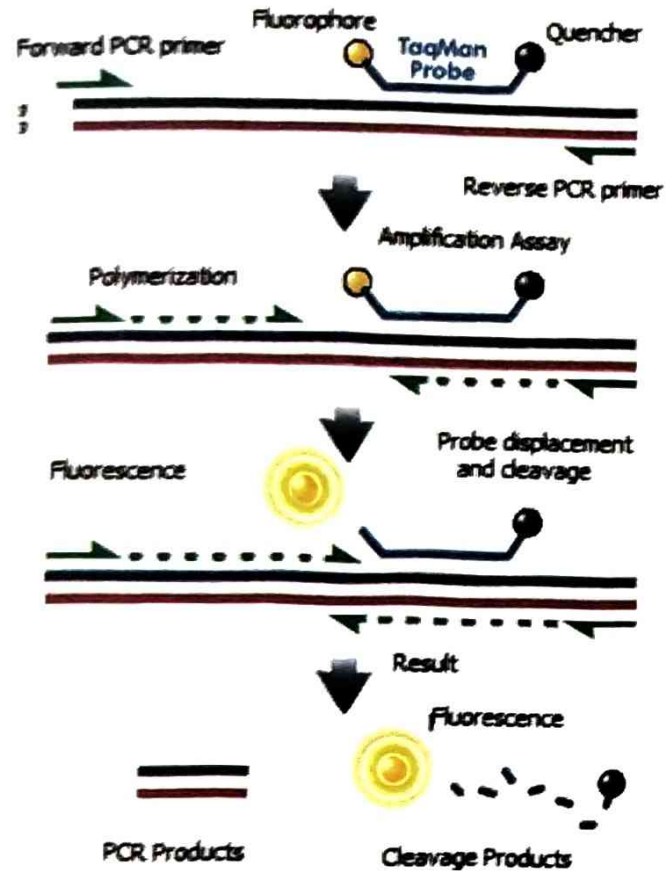
انواع پروب یا کاوشگرهای مولکولی:

Beacon: آن‌هـــا به نحوی طراحی شـــده‌اند که دارای یک ســـاختار ساقه حلقه می‌باشـــند پس فلوروفور متصل به سر ۵, در مجاورت Quencher ۳, قرار گرفته اســـت پس تابش فلورســـانت به شدت محدود می‌شود و در حضور توالی هدف مکمل کاوشگر باز شـــده و با هدف هیبرید می‌شود پس فلروفور از کونچر فاصله می‌گیرد و نشر پرتو آغاز می‌شود.



Beacon مولکولی

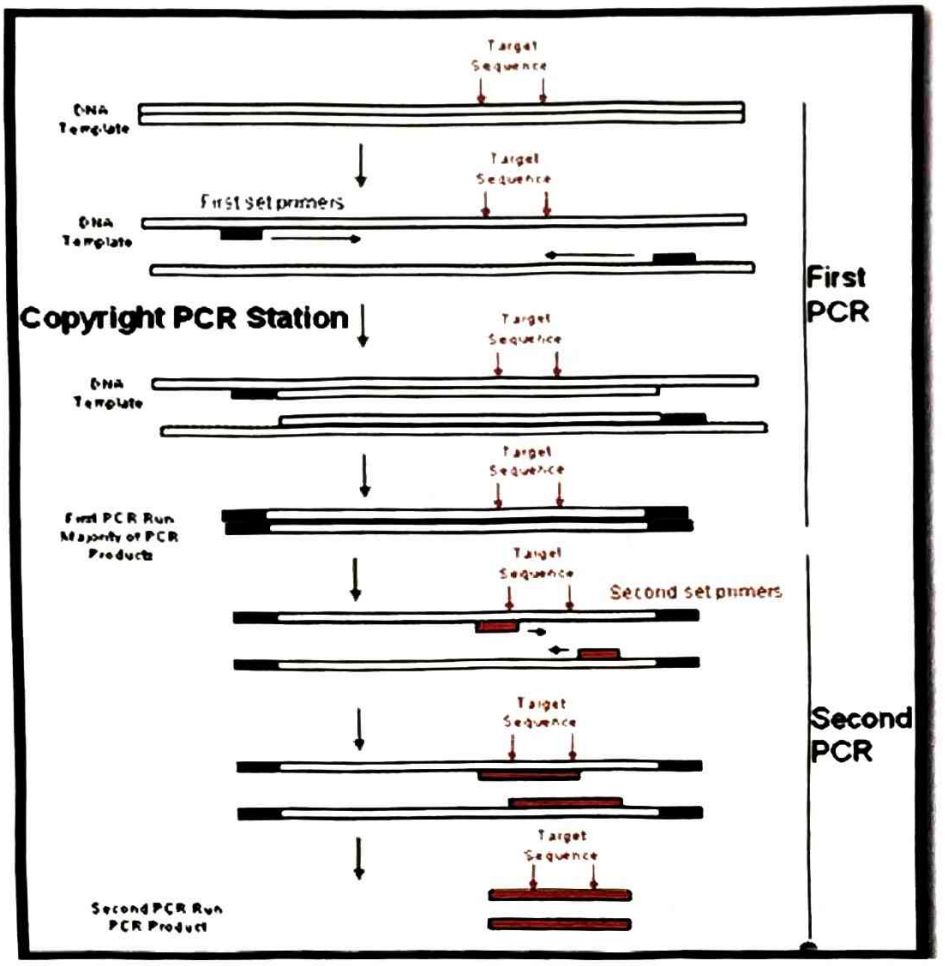
- Taq Man: در این‌جـــا پروب یک فلوروفـــور مانند FAM در انتهـــای 5′ و یک کونچر ماننـــد TAMRA در انتهای 3′ دارد در این‌جا مکانیسم فرونشانی براساس انتقال انرژی رزونانس فلورسانس می‌باشـــد (FRET) که در یک فاصله طولانی به



بزرگـــی ۱۰nm یا بیش‌تـــر نیز می‌تواند اتفـــاق بیفتد. پس از اتصـــال بین پـــروب و آمپلیکون هدف، انتهای 5′ کاوشـــگر به وســـیله آنزیم Taq پلیمراز جابجا و ســـپس در اثر فعالیت اگزونوکلئازی 5′ به 3′ آنزیم Taq پلیمراز، تجزیه می‌شود و در نتیجه فلوروفور و کونچر به درون محلول رها شده و فلوروفور موجود در کاوشگر فعال می‌شود. تصویر زیر:

* مثال: از این روش می‌توان جهت پی‌گیری پیشرفت یک عفونـــت ویروس با اندازه‌گیری مقدار DNA پاتوژن حاضر در یک بافت استفاده کرد.

Nested PCR: در ایـــن روش از دو جفت پرایمر اســـتفاده می‌شـــود. ابتدا پرایمر بیرونی ســـبب تکثیر توالی هدف می‌گردد. سپس محصول PCR بدست آمده به لوله‌ای دیگر منتقل می‌شود و با اســـتفاده از جفت پرایمر درونی، مرحلـــه‌ی دوم PCR انجام می‌گیـــرد. این روش جهت تکثیر مقادیر بســـیار کم DNA و نیز برای بالا بردن اختصاصیت واکنش به کار می‌رود. از این روش در تعیین جنسیت جنین در سه ماهه اول بارداری، تشخیص ویروس سیتومگالوویروس – عامل ناشـــنوایی در ۱% از کودکان – و نیز تشخیص جنین‌های مبتلا به سندرم داون کاربرد دارد. این روش حساسیت تشـــخیص محصول را به میزان ۱۰۰۰۰ برابر افزایش می‌دهد.



Multiplex PCR: این روش بر پایه‌ی تکثیر و مطالعه‌ی همزمان چندین قطعه روی یک نمونه استوار است. در واقع از چندین جفت پرایمر استفاده می‌شود.

کاربرد این نوع PCR شامل موارد زیر است:

۱- بررسی بخش‌های بزرگی از یک DNA، جهت جستجوی تغییرات مثل کشف نقص‌ها در بیماری دیستروفی عضلانی دوشن (DMD)

۲- جستجوی عوامل مختلف با پرایمرهای مختلف مانند شناسایی عوامل مننژیت. این روش بیش‌تر برای شناسایی جایگاه‌هایی از ژن‌ها به کار می‌رود که انواع زیادی از جهش‌ها در آن‌ها به وقوع می‌پیوندد.

PCR با پرایمر رابط: شکلی از تکثیر یک طرفه می‌باشد. در این حالت رابط‌های اولیگونوکلئوتیدی به هر دو انتهای تمام قطعات DNA در DNA آغازین متصل شده و تکثیر تمام قطعات با استفاده از یک پرایمر مختص به رابط انجام می‌شود.

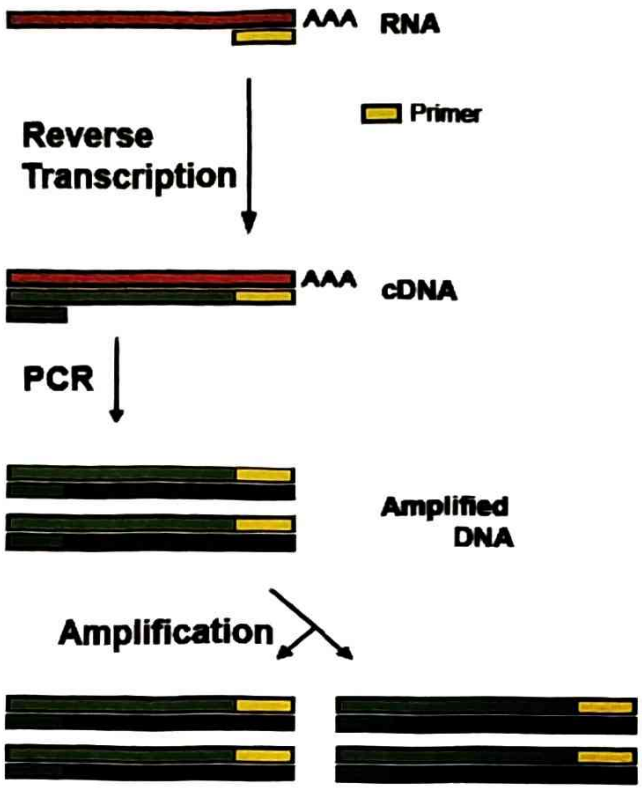
RT-PCR: در صورتی که ماده‌ی آغازگر واکنش PCR، RNA باشد، از این روش استفاده می‌شود. اولین قدم در این روش، تبدیل مولکول‌های RNA به مولکول‌های DNA تک رشته‌ای و مکمل (cDNA)، به کمک آنزیم رونوشت بردار معکوس (RT) می‌باشد. به محض این‌که این مرحله‌ی مقدماتی انجام شد پرایمرهای PCR و آنزیم پلیمراز اضافه شده و بقیه‌ی واکنش دقیقاً شبیه روش استاندارد پیش برده می‌شود.

RT-PCR یکی از بهترین ابزارها در مطالعات بیان ژن می‌باشد.

- آنزیمی که برای RT- PCR به کار رفت در ابتدا AMV و MMLV بود که این آنزیم‌ها به حرات حساس بودند و سپس از باکتری ترموس ترموفیلوس آنزیم Tth جدا شد که به حرارت مقاوم است و در حضور یون Mn^{2+} دارای خاصیت ریورس ترانس کریپتازی است.

تکثیر سریع انتهاهای cDNA یا (Rapid Amplification of cRNA Ends) RACE – PCR: نوع تغییریافته‌ای از RT-PCR است. این روش PCR برای تکثیر سریع انتهای cDNA به طول کامل به کار می‌رود و برای مشخص کرون انتهاهای '۳ و '۵ به کار می‌رود به دو صورت 3'RACEPCR و 5'RACEPCR قابل انجام است.

به‌طور مثال نقشه‌برداری انتهای '۵ انتهای RNA مورد بررسی قرار می‌گیرد یا 3'RACEPCR. در این روش از پرایمری



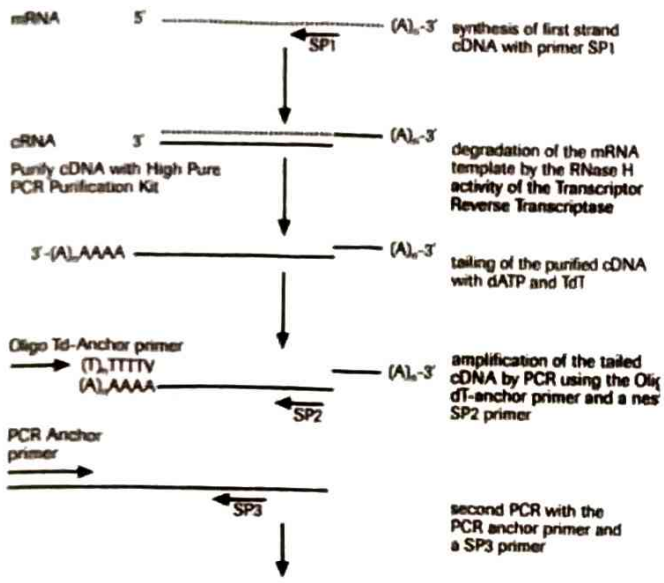
شکل ۱۹-۲۳ RT-PCR

استفاده می‌شود که اختصاصی بخش داخلی RNA است و با اتصال پرایمر آنزیم رونوشت بردار معکوس از روی RNA می‌تواند cDNA بسازد انتهای '۳ با انتهای '۵ RNA منطبق است حال از آنزیم TDT برای اتصال Aها به انتهای '۳ cDNA استفاده می‌شود که محلی برای اتصال پرایمر دوم PCR است که کاملا از T ساخته شده، حال این پرایمر به دنباله پلی A وصل شده و PCR شروع می‌شود.

RACE – PCR

(Random Amplified Polymorphic DNA) RAPD-PCR: این روش که برای سنجش میزان چند شکلی‌ها به کار می‌رود، PCR با پرایمر تصادفی نیز نامیده می‌شود. در این روش، پرایمرهای چند نوکلئوتیدی کوتاه با توالی بازی تصادفی (پرایمرهای غیر اختصاصی) در مجاور سایر مواد لازم برای تکثیر در PCR قرار می‌گیرد که این پرایمرها به چندین جایگاه از ژنوم متصل می‌شوند. در این تکنیک، چند شکلی‌های DNA در مکان‌های تکثیر شده به واسطه‌ی اتصال پرایمرهای تصادفی، مشاهده می‌شود.

این روش تکثیر اتفاقی DNAی چند شکل نامیده می‌شود. RAPD-PCR روش خوبی برای مقایسه مراتب بین



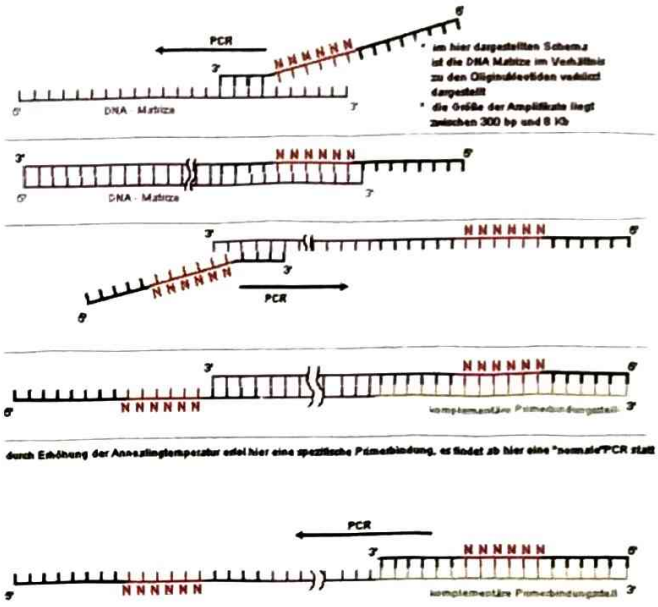
RACE – PCR .

گونه‌های نزدیک به هم است.

PCR سیستم تکثیر جهش متزلزل یا ARMS–PCR: این نوع PCR، ابزاری قدرتمند برای مشخص کردن جهش‌های نقطه‌ای، حذف‌ها و اضافه‌هاست. این روش را تکثیر اختصاصی الل هم می‌نامند، آرمز یعنی سیستمی که مقاوم به تکثیر جهش است. پرایمر طراحی شده از دو نوع جهش یافته و نرمال می‌باشد و اساس این تکنیک بر این پایه است که DNA پلیمراز عمل پلیمریزاسیون را از انتهای پرایمر در جهت '۵ به '۳ زمانی آغاز می‌کند که باز انتهای '۳ ناجور نباشد، یعنی به ترادف مکمل بچسبد. پس انتهای ۳ پرایمر مکمل ناحیه‌ای است که احتمال وقوع جهش دارد. اگر از پرایمر ویژه آلل سالم استفاده کنیم تنها قطعه DNA دارای آلل سالم تکثیر می‌شود و در مورد پرایمر ویژه آلل موتانت قطعه DNA آلل موتانت تکثیر می‌شود پس برای هر جهش احتمالی دو لوله می‌توان PCR گذاشت یکی با پرایمر نرمال و دیگری موتانت اگر هر دو لوله جواب داد فرد برای جهش هتروزیگوت و اگر یک لوله جواب داد برای آن الل (یا نرمال و یا موتانت) هموزیگوت است.

:PCR ASO- (Allel specific oligonucleotide hybridization)

از یک قطعه پروب اولیگونوکلئوتیدی استفاده می‌شود تا DNA سالم از موتان تفکیک گردد و یک پروب ویژه الل سالم و دیگری ویژه الل معیوب طراحی می‌شود و باید سختی یا Stringency اتصال پروب به DNA طوری تنظیم شود که وجود حتی یک جفت باز اشتباه مانع اتصال پروب به DNA گردد و معمولا این روش روی محصول PCR انجام می‌شود و دو شکل Dot blot و reverse dot blot قابل انجام است در نوع dot blot محصول PCR



را روی سطح جامد متصل کرده و پروب با آن هیبرید می‌شود و در نوع reverse dot blot پروب‌ها به صورت dot یا نقطه متصل و محصول PCR به آن اضافه می‌شود.

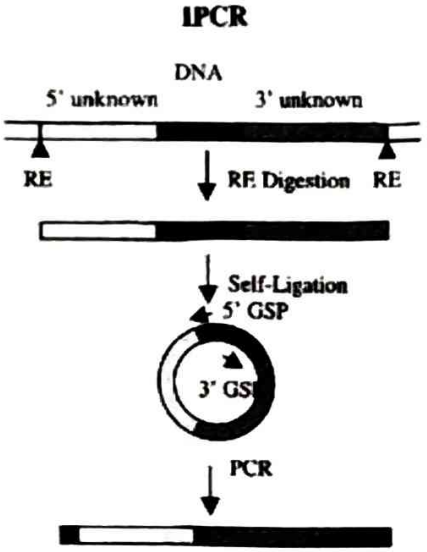
اگر فرد ناقل باشد هم با پروب الل سالم و هم موتان هیبرید می‌شود.

در روش ARNs از پرایمر ولی در روش ASO از پروب استفاده می‌شود.

DOP PCR (PCR) با پرایمر الیگونوکلئوتیدی دژنره: در این روش از پرایمرهای الیگونوکلئوتیدی تا اندازه‌ای دژنره (مجموعه‌هایی از توالی‌های الیگونوکلئوتیدی که به موازات هم سنتز شده‌اند به‌طوریکه در برخی موقعیت‌های نوکلئوتیدی خاص دارای بازهای یکسان و در بقیه موقعیت‌ها دارای بازهای متفاوتند. به منظور تکثیر انواع گوناگونی از DNA هدف خویشاوند استفاده می‌شود. به بیان دیگر این پرایمرها بخش اختصاصی و بخش دیگر غیراختصاصی و حالت‌های مختلف را می‌تواند داشته باشد مثلا انتهای ۳ توالی ATCG دارد و بقیه پرایمر می‌تواند تمام نوکلئوتیدهای ممکن را داشته باشد. با این روش می‌توان کل ژنوم را تکثیر کرد.

Dop PCR

PCR معکوس (IPCR) (Invers PCR): گاهی اوقات توالی دو انتهایی که در PCR بایستی تکثیر شود را نمی‌دانیم و فقط توالی قطعه‌ایی از DNA داخل توالی ناشناخته را می‌شناسیم و با دانستن این توالی می‌توان عمل PCR را انجام داد. در این حالت توالی‌های اطراف DNA مورد شناسایی در یک توالی ناشناخته را با آنزیم‌های محدود الاثر بریده و انتهای چسبنده ایجاد می‌کنیم و به دلیل دو انتهای چسبنده این دو انتها به هم می‌چسبند و یک DNA حلقوی ایجاد می‌شود. حال با توجه به توالی DNA مورد شناسایی یک جفت پرایمر در خلاف جهت استفاده کرده و تکثیر توالی ناشناخته انجام می‌شود. تصویر زیر:

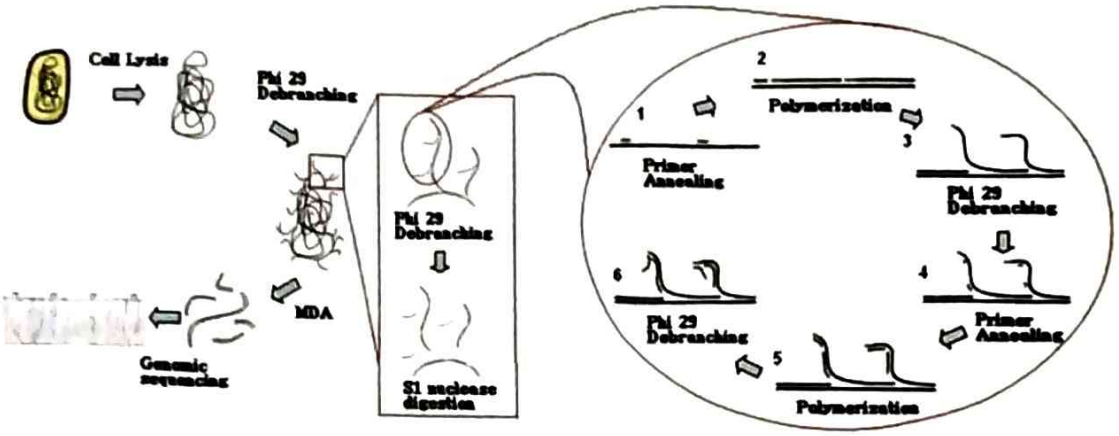


ALU PCR: در صورتی است که PCR با پرایمرهای مکمل توالی‌های ALU انجام شود و با این روش می‌توان کل ژنوم را PCR کرد چون ALUها در کل ژنوم پخش می‌باشند و با توجه به این‌که ALUها مخصوص پریمادها هستند می‌توان تشخیص داد که بافت حیوانی یا انسانی است.

برخی انواع PCR که باعث بالا رفتن اختصاصیت این تکنیک می‌شوند:

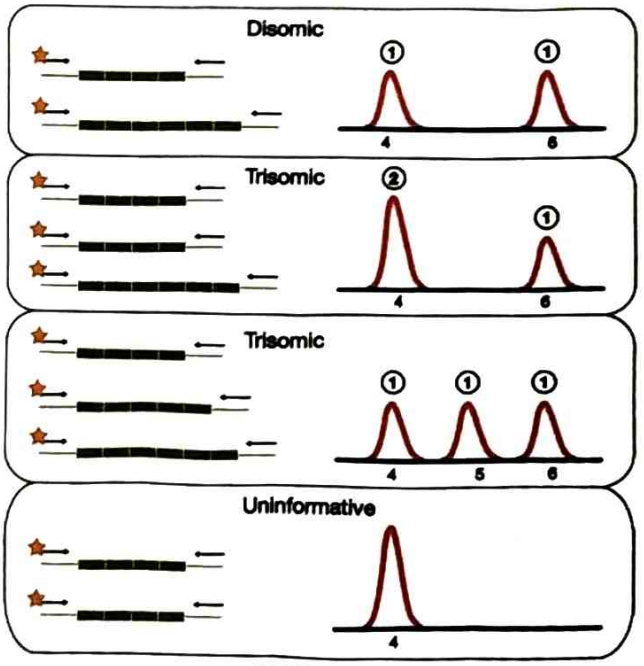
Touch down PCR: این تکنیک زمانی استفاده می‌گردد که دمای واقعی Annealing پرایمرها مشخص نیست. در این حالت دمای اولیه Annealing را بالا انتخاب کرده و در مراحل بعدی دما را کاهش می‌دهیم تا این‌که به دمای مناسب برسیم. به این صورت که درجه حرارت اتصال در طی چرخه PCR از یک مقدار اولیه به میزان بالاتر از Tm مورد انتظار، به‌طور فزاینده‌ای به مقدار پایین‌تر از Tm کاهش بیابد و اگر شدت هیبریداسیون در ابتدا در سطح بالایی حفظ شود، تشکیل فرآورده نادرست کاهش یافته و امکان برتری توالی مورد انتظار هست.

Hot – Start PCR: جهت کاهش میزان محصولات غیر اختصاصی تا قبل از این‌که دما به 70°C برسد از مخلوط شدن مواد واکنش‌ها جلوگیری می‌کنند در نتیجه از تولید مواد فرعی جلوگیری می‌کنند. یکی از انواع این روش Ampliwax PCR است که اساس کار آن برای پایه جداسازی فیزیکی بعضی از اجزای



واکنش‌ها قبل از رسیدن به دمای بالاست. در این روش در لوله آزمایش موم قرار داده می‌شود و برخی مواد واکنش روی آن قرار می‌گیرند سپس وقتی دما بالا رفت با ذوب‌شدن موم مواد واکنش با هم مخلوط می‌شوند و واکنش صورت می‌گیرد.

QF-PCR: از تنوع STRها برای تشخیص انیوپلوئیدی استفاده می‌شود افراد مختلف برای STRها هتروزیگوت هستند پس این تکنیک برای هر STR دو پیک ایجاد می‌کند اما به‌طور مثال برای افرادی با سندرم داون برای STR روی کروموزوم ۲۱ یا سه پیک یا دو پیک با اندازه متفاوت نسبت به حالت طبیعی در این تکنیک STR کروموزوم‌های ۱۳ ۱۸ ۲۱ X. Y بررسی می‌شود.



QF-PCR

PCR کل ژنوم: نوعی PCR یکسره است و قبلاً با استفاده از پرایمرهای کاملاً دژنره و Id از طریق اتصال رابط‌های اولیگونوکلئوتیدی به DNA و سپس کاربرد پرایمرهای اولیگونوکلئوتیدی مختص رابط برای تکثیر تمام توالی انجام می‌شد ولی این روش تمام توالی‌ها را نمی‌تواند تکثیر کند زیرا ساختار ثانویه DNA برای پلیمرازهای استاندارد PCR ایجاد مشکل می‌کند و باعث لغزش آنزیم و یا تفکیک آنزیم از الگو و در نهایت تشکیل محصولات غیر اختصاصی می‌شود. امروزه از یک پروسه تکثیر ایزوترمال (Isotermal) (هم دما) غیر PCR مشهور به تکثیر با تغییر مکان چندگانه (MDA) استفاده می‌شود. در این روش نوعی DNA پلیمراز جابجاکننده رشته در فرمی از تکثیر DNA به شکل حلقه غلتان و در دمای ثابت حدوداً ۳۰ درجه به کار برده می‌شود.

:MDA-PCR (Multiple displacement amplification)

در این روش رشته الگو توسط چند شاخه‌ای شدن به صورت متوالی و چندین بار همانندسازی می‌کند و DNA Pol، نسخه‌های جدیدی که از روی رشته قدیمی ساخته شده‌اند را همزمان با جابه‌جایی نسخه‌های جدید به جا می‌گذارد این روش ایزوترمال است در دمای ۳۰ درجه رخ می‌دهد و به دناتوراسیون نیاز نیست.

DNA Pol به پرایمرها تا ۷۰۰۰ نوکلئوتید اضافه می‌کند پس قطعات برگی تکثیر می‌شود، دقت DNA Pol بالاست، DNA Pol در حین سنتز DNA به هر DNA دو رشته‌ای که برخورد کند آن را خارج و به عنوان الگو برای سنتز جدید استفاده می‌کند.

MDA-PCR

تکنیک‌های توالی یابی

Traditional: سنجر، ماکسام گیلبرت

Next generation :pyrosequensing,solid,solxa

Next_Next generation:smrt,Helicos

Next_Next_NEXT generation:Nanopore

هر آنزیم DNA Pol را نمی‌توان برای توالی یابی به روش سنجر استفاده کرد زیرا دارای مخلوطی از چندین فعالیت آنزیمی

هستند که می‌تواند منجر به تجزیه DNA در کنار سنتز آن شود در ابتدا از آنزیم کلنو استفاده شد ولی پیمایش آن پایین است و بخش کوتاهی از DNA را سنتز می‌کند و طول توالی به ۲۵۰ جفت باز محدود می‌شود و به همین دلیل از آنزیم سکوناز استفاده شد که از فاژ T7 گرفته شده و فاقد فعالیت اگزونوکلئازی است و امکان تعیین ۷۵۰ جفت باز را می‌دهد.

در روش توالی‌یابی **Pyroseqencing**: مجموعه‌ای از واکنش‌های پی در پی Pyroseqencing به منظور ثبت توالی در حین سنتز آن انجام می‌شود. زنجیره‌های DNA از پیش ماده dNTP سنتز شده و واکنش DNA پلیمراز باعث برش بین فسفات α , β می‌شود و یک dNTP به DNA وارد می‌شود و باقیمانده دو فسفات به نام پیروفسفات (PPi) می‌ماند. این مولکول PPi حاصل، توسط آنزیم ATP سولفوریلاز و در حضور آدنوزین ۵ فسفوسولفات، به‌طور کمی به ATP تبدیل می‌شود. سپس ATP آزاد شده به واکنشی منجر می‌شود که طی آن لوسیفرین توسط آنزیم لوسیفراز به اکسی لوسیفرین تبدیل شده و این محصول میزانی از نور مرئی که متناسب با مقدار ATP است، تولید می‌کند. در نتیجه پس از هر بار ورود نوکلئوتید به درون DNA یک سیگنال نوری آشکار می‌شود. نوکلئوتیدها یکی پس از دیگری به واکنش افزوده شده و مقدار dNTP مصرف نشده و مازاد ATP توسط آنزیم آپیراز که در مخلوط واکنش است، تجزیه می‌شوند.

DNA به قطعات مختلف شکسته شده دو به دو انتهای آن‌ها آداپتور می‌افزایند DNA را دناتوره کرده و به DNA تک رشته تبدیل می‌کنند.

در تعیین توالی به صورت *SMRT*:

تعیین توالی همزمان انجام می‌شود و سرعت بیست هزار برابر نسل دوم است. در این روش نوکلئوتیدهای نشاندار به این صورت هستند که فلوروفور به گروه فسفات وصل است نه باز الی در اینجا DNAPOL به کف چاهک وصل است واکنش پلیمریزاسیون توسط دوربین بررسی می‌شود. قبل از قرارگیری نوکلئوتیدها در DNA در حین پلیمریزاسیون فلوروفور متصل به فسفات نور ان شناسایی شده و پس از قرارگیری در DNA نور ساطع نمی‌کند و انزیم Q29 است

Nanopore sequencing

در این روش پلیمریزاسیون صورت نمی‌گیرد

DNA تک رشته از نانوپور یا سوراخ بسیار ریزعبور کرده و میزان اختلاف پتانسیل هنگام عبور نوکلئوتیدها اندازه گیری شده

قطر کانال بیست و پنج نانومتر است از جنس پلی‌لایزین هستند

هر نوکلئوتید بنابر مقامت الکتریکی هنگام عبور سبب کاهش جریان در امپر سنج می‌شود.

الگو از سر ۳ وارد نانوپور می‌شود.

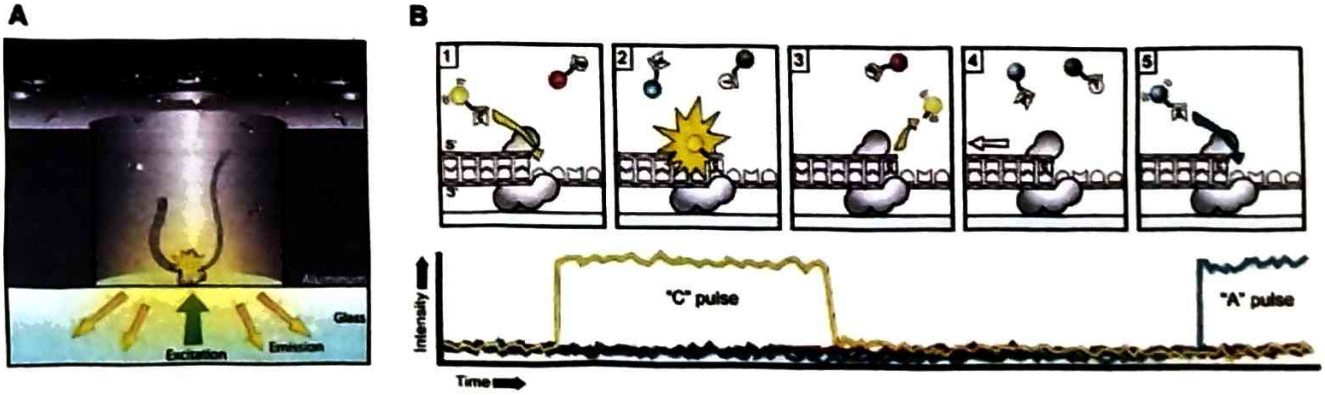
مارکرهای DNA شامل هر نوع توالی کوتاه بوده که از طریق آزمایش هیبریداسیون و یا از طریق PCR قابل بررسی است.

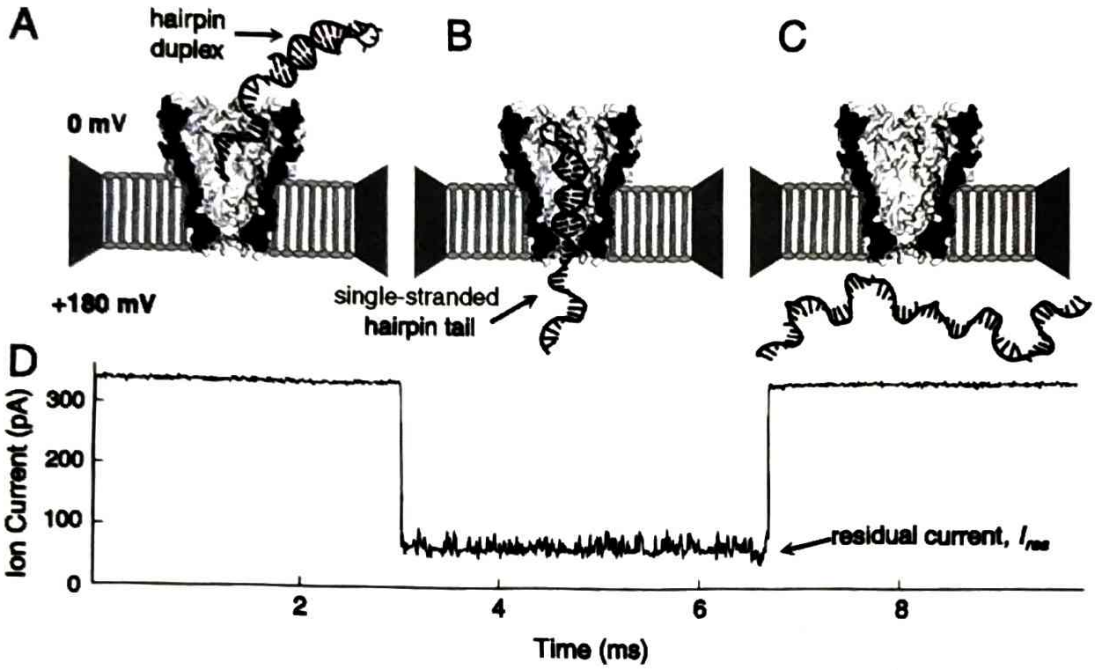
انواعی از مارکرهای متداول در تهیه نقشه DNA پایه از ژنوم پیچیده:

جدول ۱۹-٤

نوع مارکر	مارکر
پلی مرفیک	RFLP (پلی‌مرفیسم در طول قطعه محدود شده)
	SNP (پلی‌مرفیسم تک نوکلئوتیدی)
غیر پلی مرفیک	STS جایگاه برچسب شده به توالی
	EST برچسب توالی بیان شده

ماده‌ای که معمولاً برای ایجاد جهش در موجودات آزمایشگاهی استفاده شود اتیل متال سولفونات است. از بیش‌ترین





اثـرات معمول این مـاده تغییر باز G در DNA و سـبب تبدیل CG ← AT می‌شـود. یعنـی ایجادکننده یک جهـش نقطه‌ای می‌باشد.

هیبریداسیون درجای بافتی: در روش Northern blot نیاز به اسـتخراج mRNA از یک سلول یا ترکیبی از سلولها است که در این حالت سـلولها از مکان طبیعی شان در داخل یک موجود زنده یا بافت برداشـته شده‌اند در نتیجه مکان سلول و ارتباط آن با سـلول مجاور از بین می‌رود برای کسـب اطلاعات بیشتر در مطالعات دقیق‌تر از بیان ژن کل یا قسـمتی از بافت یا حتی کل جنین نفوذپذیر شده ممکن است مورد هیبریداسیون درجای بافتی In situ hybridization بـرای شناسـایی و اندازه‌گیری mRNA رمزدار شده توسط یک ژن خاص قرار بگیرد این تکنیک زمان و

دسته‌ای از آنزیم‌های محدودالاثر

TABLE 6-1 Selected Restriction Enzymes and Their Recognition Sequences

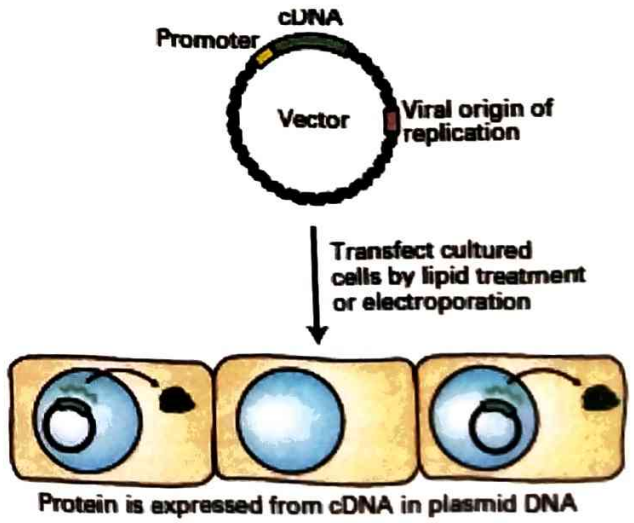
Enzyme	Source Microorganism	Recognition Site*	Ends Produced
*Bam*HI	*Bacillus amyloliquefaciens*	↓ -G-G-A-T-C-C- -C-C-T-A-G-G- ↑	Sticky
*Sau*3AI	*Staphylococcus aureus*	↓ -G-A-T-C- -C-T-A-G- ↑	Sticky
*Eco*RI	*Escherichia coli*	↓ -G-A-A-T-T-C- -C-T-T-A-A-G ↑	Sticky
*Hin*dIII	*Haemophilus influenzae*	↓ -A-A-G-C-T-T- -T-T-C-G-A-A- ↑	Sticky
*Sma*I	*Serratia marcescens*	↓ -C-C-C-G-G-G- -G-G-G-C-C-C- ↑	Blunt
*Not*I	*Nocardia otitidis-caviarum*	↓ -G-C-G-G-C-C-G-C- -C-G-C-C-G-G-C-G- ↑	Sticky

مکان رونویسی ژن مورد نظر را مشخص می‌کند

ترانس فکشن: در سلول جانوری، به مفهوم جذب DNA به روش شیمیایی و یا غیرویروسی است در این روش ژن‌ها را داخل حامل‌های بیانی خاصی کلون شده و داخل سلول جانوری توسط فرآیندی به‌نام ترانس فکشن قرار می‌گیرند. سلول جانوری جهت جذب حامل پلاسمیدی نوترکیب بایستی تیمار شوند، این تیمار می‌تواند به واسطه در معرض قرار دادن سلولهای جانوری با ترکیبات لیپیدی باشد که این ترکیبات به غشای پلاسمایی نفوذ کرده و سبب افزایش نفوذ پذیری سلول جانوری به DNA می‌شود و یا اینکه سلولهای جانوری را در معرض شوک الکتریکی مختصر با چندین هزار ولت قرار می دهند تا وکتور را جذب کند و این فرایند را الکتروپوریناسیون گویند و یا اینکه از ویروسهای بی‌خطر برای انتقال ژن به میزبان سلول جانوری استفاده کرد. ترانس فکشن یا به‌صورت موقت است و یا دائم.

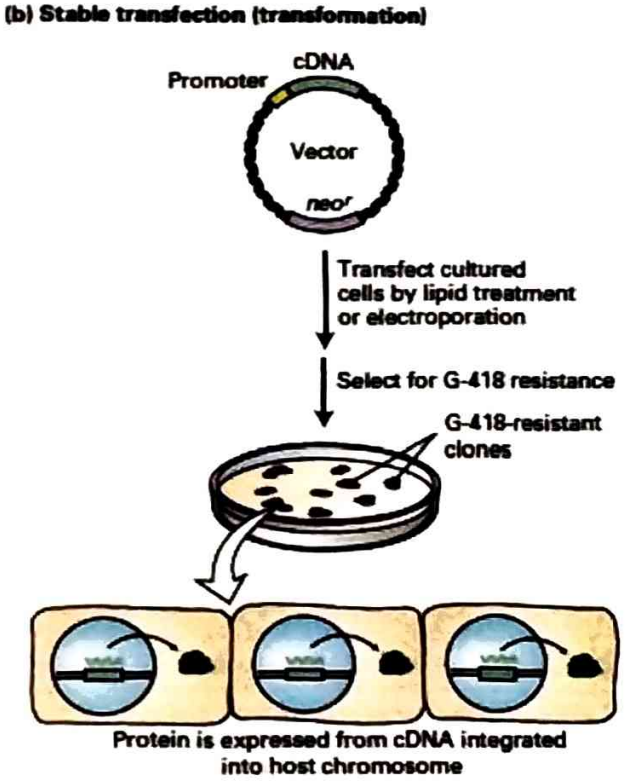
درترانس فکشن موقت حامل مشابه با حامل‌های شاتل مخمری است و حامل پلازمیدی به نحوی طراحی می‌شود که دارای یک مبداء همانندسازی مشتق از ویروس که سلول پستاندار را آلوده می‌کند، یک پروموتر قوی که توسط RNA POL پستاندار شناسایی می‌شود و cDNA کلون شده کدکننده پروتئین همراه با پروموترش می‌باشد زمانی‌که این حامل پلاسمیدی وارد سلول پستاندار می‌شود، مبداء ویروسی همانندسازی اجازه همانندسازی مؤثر را می‌دهد که تولید تعدادی پلاسمید بیان‌کننده پروتئین می‌کند و این پلاسمید به‌طور مساوی بین سلول‌های دختری تقسیم نمی‌شود و به همین دلیل بسیاری از سلول‌ها فاقد وکتور هستند و از این جهت ترانس فکشن موقت گویند.

حامل بیانی یعنی وکتوری که حاوی پروموتر است و می‌تواند از روی DNA خارجی واردشده به آن رونویسی و نهایتاً ترجمه انجام دهد. ← پروموتر دارد.



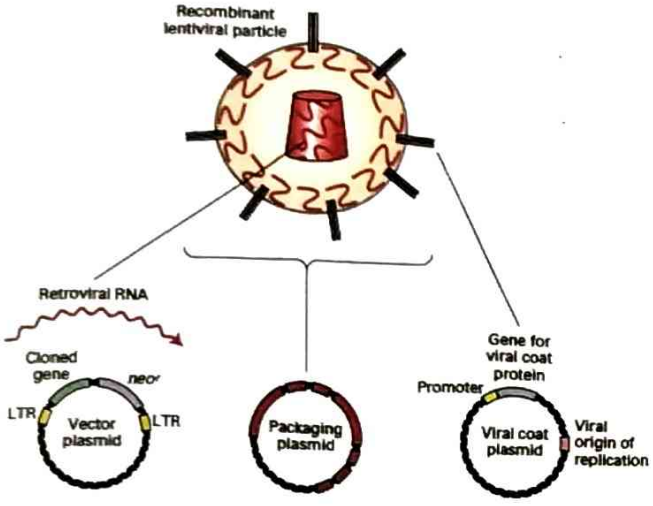
ترانس فکشن پایدار:

در اینجا وکتور وارد ژنوم میزبان می‌شود و ژنوم به‌طور دائم تغییر می‌کند ← DNA تغییر شکل داده و قرارگیری در ژنوم به واسطه آنزیم‌هایی است که عمل ترمیم DNA و نوترکیبی را انجام می‌دهند. نشانگر قابل انتخاب برای این وکتورها ژن نئومایسین فسفوترانسفراز است که به ماده شیمیایی مشتق از نئومایسین یا G-418 مقاومت نشان می‌دهد و سلولهای حاوی وکتور در محیط کشت حاوی G-418 رشد می‌کنند.



۲۴. از ویروس‌ها نیز می‌توان جهت انتقال ماده ژنتیکی به سلول میزبان جانوری استفاه کرد و آن ویروس وارد کروموزوم سلول جانوری می‌شود و به‌طور پایدار در سلول جانوری تکثیر می‌شود یکی از رتروویروس‌ها به‌نام لنتی ویروس می باشد که استفاده می‌شود. سه پلاسمید مختلف به منظور تولید ذرات لنتی ویروس نوترکیب مناسب برای قرارگیری موثر یک ژن کلون شده داخل سلول جانوری هدف، مورد استفاده قرار گرفته است. پلاسمید اول، پلاسمید حامل است که دارای یک ژن کلون شده مورد نظر در کنار نشانگر قابل انتخاب neor (مقاوم به نئومایسین فسفوترانسفراز) می‌باشد که اطراف آن توالی‌های LTR لنتی‌ویروس است در سلول هدف، توالی‌های LTR موجب

تبدیـــل RNA ژن کلون شـــده به DNA دو رشـــته‌ای از طریق نسخه برداری معکوس و ورود آن به DNA کروموزومی می‌شود. پلاسمید دوم به‌عنوان پلاسمید بسته‌بندی کننده شناخته می‌شود که همه ژن‌های ویروســـی به‌جز پروتئین پوشش ویروسی اصلی را حمل می‌کند که برای بسته‌بندی RNA ویروس دارای LTR به ذره لنتی ویروس عملکردی لازم است. پلاسمید آخر باعث بیان یک پروتئین پوششـــی ویروس می‌شود که به یک لنتی ویروس نوترکیب متصل شـــده و باعث دورگه شدن ذرات ویروسی برای عفونی کردن نوع ســـلول هدف مورد نظر می‌شود. یک پروتئین پوششـــی معمول استفاده شـــده گلیکوپروتئین اســـتوماتی تیس وزیکولی اســـت که به ســـرعت جایگزین پروتئین پوشش لنتی ویروس طبیعی می‌شـــود و اجازه می‌دهد تا ذرات ویروسی حاصل عده زیادی از انواع سلول پستاندار را آلوده کند مانند سلول بنیادی خونساز، نرون، سلول کبدی و ماهیچه‌ای.



۲۵. حامل‌های بیانی می‌توانند به واسطه پروتئین فلورسانت ســـبز (GFP) بـــرای مطالعه بیـــان و قرارگیری درون ســـلولی پروتئین‌های یوکاریوتی استفاده شوند.

فصل ۶

الگوهای وراثت

این که معلوم شود که ابعاد بنیادین وراثت به طرزی شگفت‌انگیز بسیار ساده‌اند به ما در امید به این که عاقبت، ممکن است طبیعت کاملاً دست یافتنی باشد، کمک می‌کند.

توماس مورگان (۱۹۱۹)

مطالعات خانوادگی

بررسی اینکه آیا یک صفت یا اختلال ویژه در انسان ژنتیکی و وراثتی است، براساس مشاهده نحوه انتقال آن صفت در یک خانواده و یا مطالعهٔ فراوانی آن در بین خویشاوندان صورت می‌گیرد.

مطالعهٔ الگوی وراثت بیماری‌ها، توصیه‌هایی را به اعضای یک خانواده‌در مورد احتمال ایجاد یا انتقال آن بیماری به فرزندانشان ارائه می‌دهد (به عنوان مثال »مشاورهٔ ژنتیکی« به فصل ۲۱ مراجعه شود). در سراسر پزشکی بالینی، گرفتن تاریخچهٔ خانوادگی،حیاتی بوده و امکان تشخیص یک بیماری رافراهم کند. به عنوان مثال،ممکن است کودکی که بعد از یک صدمه ظاهراً جزیی دچار شکستگی شده، به پزشک مراجعه کند. سابقه خانوادگی خویشاوندان با گرایش مشابه به شکستگی و صلبیه آبی رنگ تشخیص استئوژنزایمپرفکتارا نشان می‌دهد. در عدم وجود تاریخچهٔ خانوادگی مثبت،احتمال وجود تشخیص غیر ژنتیکی نیز وجود دارد.

ترسیم شجره‌نامه و اصطلاحات مربوط به آن

یک شجرهٔ خانوادگی،اطلاعات مربوط به یک خانواده را در یک نمودار ثبت می‌کند. این معمولاً باشخصی آغاز می‌شود که به واسطه ی اوخانواده به پزشک مورد نظر مراجعه کرده یا مورد بررسی قرار گرفته است که این شخص فرد **شاخص**، یاپروباند نامیده می‌شود. موقعیت فرد پروباند در شجره خانوادگی با یک پیکان نشان داده می‌شود.همراه با اطلاعات درباره وضعیت سلامت سایر افراد خانواده با پرسش مستقیم درمورد برادرها، خواهرها، والدین و اقوام مادری و پدری به‌دست می‌آید. همراه با اطلاعات مرتبط پیرامون جنسیت افراد، وضعیت ابتلاء و نسبت فرد باسایرافراد به دقت در نمودار شجره‌نامه ثبت می‌شود (شکل ۶-۱). توجه به جزئیات می‌تواند بسیار مهم باشد زیرا بیماران همیشه اهمیت بالقوه سقط جنین وتفاوت بین خواهر و برادرتنی وخواهر و برادر ناتنی را نمی‌دانند.

وراثت مندلی

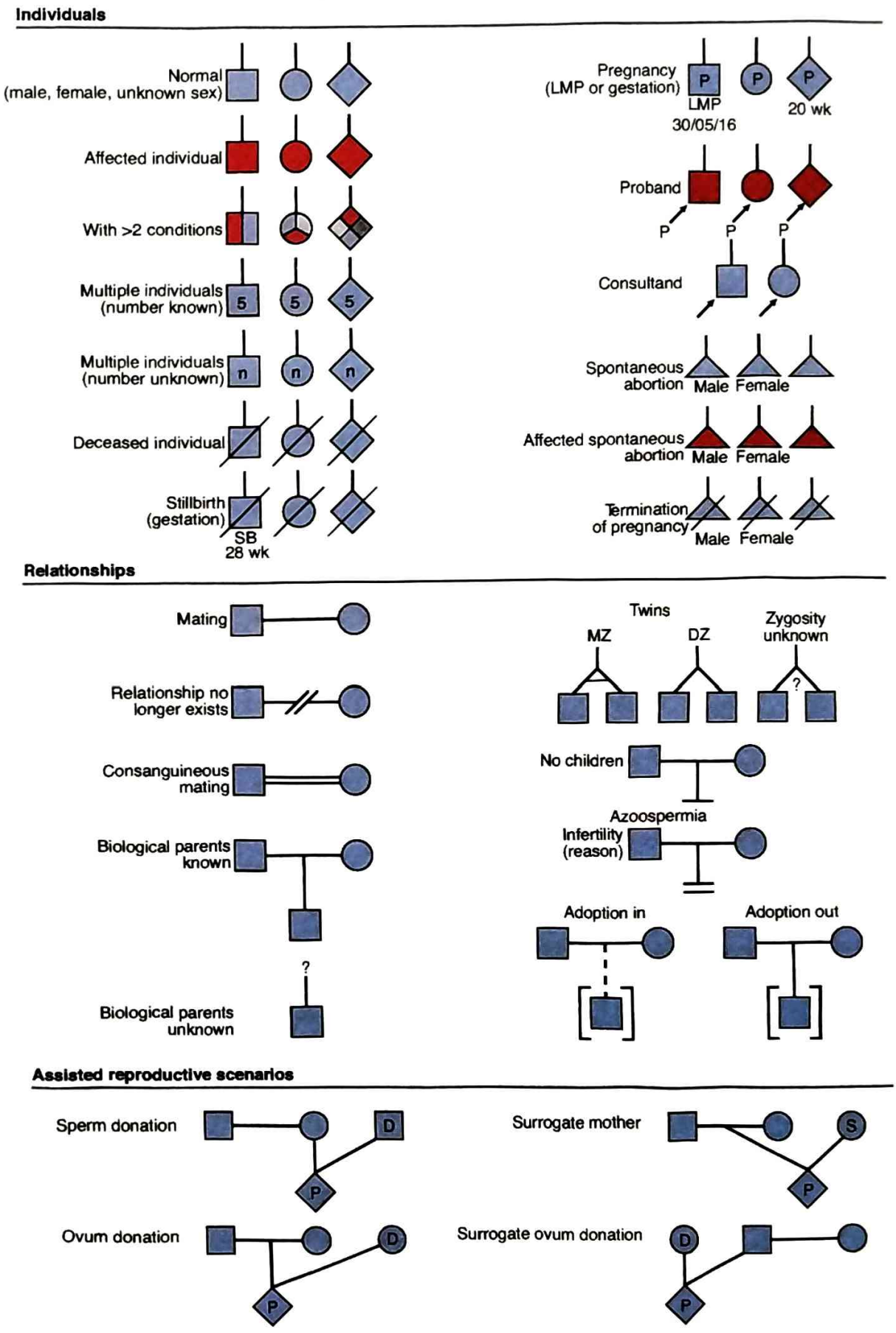
بیشتر از ۱۶۰۰۰ صفت یا اختلال در انسان‌وراثت تک‌ژنی یاتک عاملی- **مندلی** را نشان می‌دهند. با این وجود، ویژگی‌هایی مانند قد و بسیاری از اختلالات شایع خانوادگی، مانند دیابت یا فشارخون بالا، معمولاً از یک الگوی سادهٔ وراثت مندلی پیروی نمی‌کنند (به فصل ۱۰مراجعه کنید).

گفته می‌شودکه یک ویژگی ویا اختلال که توسط یک ژن روی یک کروموزوم اتوزوم تعیین می‌شود، وراثت اتوزومی را نشان می‌دهد، در حالی که یک ویژگی یااختلالی که توسط یک ژن روی یکی از کروموزوم‌های جنسی تعیین می‌شود، نشان دهنده ی توارث وابسته به جنس می‌باشد.

وراثت غالب اتوزومی

یک صفت غالب اتوزومی صفتی است که در حالت هتروزیگوت یعنی در فردی که هم الل غیرطبیعی و الل طبیعی را دارد، بروز می‌کند. اغلب می‌توان چندین نسل در یک خانواده، ویژگی یا بیماری توارثی غالب را ردیابی کرد (شکل ۲-۶).

در آفریقای جنوبی اکثریت موارد پورفیری متغیر variegata را می‌توان تا یک زوج در اواخر قرن هفدهم مشاهده کرد. این



شکل ۱-۶ نمادهایی که برای نشان دادن افراد و روابط در شجرنامه خانوادگی استفاده می‌شود. MZ، LMP، DZ

بیماری یک ناهنجاری متابولیکی است که با تاول‌های پوستی دراثر افزایش حساسیت به نورخورشید (شکل ۳-۶)، و رنگ شرابی ادرار در اثر حضور پورفیرین مشخص می‌شود. این الگوی وراثت گاهی به‌عنوان انتقال عمودی،نامیده می‌شود و هنگامی که انتقال مرد به مرد (یعنی پدر به پسر) مشاهده شود، تأیید می‌گردد.

خطرات ژنتیکی

هر گامت یک فرد با یک صفت یا ناهنجاری غالب، حاوی الل طبیعی و یا الل جهش‌یافته می‌باشد. اگر الل جهش‌یافته غالب را با 'D' و الل طبیعی مغلوب را با 'd' نشان دهیم، ترکیب احتمالی گامت‌ها در شکل ۶-۴ نشان داده شده است. فرزند متولد شده از یک فرد بیمار با یک صفت یا ناهنجاری غالب، ۱/۲یا(۵۰%) احتمال دارد آن صفت و یا بیماری را به ارث ببردو به آن بیماری مبتلا شود. این دیاگرام‌ها اغلب در کلینیک ژنتیک برای توضیح تفکیک آلل‌ها برای بیماران به کار می‌رود و بیشتر از مربع پانت کاربر پسند می‌باشد. (به تصاویر ۳-۱ و ۱-۷ نگاه کنید).

چند اثری ژن *pleiotropy*

صفات غالب اتوزومی می‌توانند تنها یک اندام و یا بخشی از بدن، برای مثال چشم در آب مروارید مادرزادی (کاتاراکت) را درگیر کند. با این حال،معمول است که این بیماری‌ها در سیستم‌های مختلف بدن، به روش‌های مختلف،ظاهر شوند. این حالت که، یک ژن منفرد می‌تواند منجر به دو یاچند اثر غیرمرتبط باهم شود، چند اثری یا پلیوتروپی نامیده می‌شود در بیماری توبروزاسکلروزیس[1]،افراد مبتلا می‌توانند طیف وسیعی از مشکلات از جمله مشکلات یادگیری، صرع وراش‌های چهره‌ای معروف به آدنوم سباسوم (از نظر بافت‌شناسی، از رگ‌های خونی و بافت فیبری معروف به آنژیوکراتوما) ویا فیبرهای زیر ناخن‌ها ارنشان می‌دهند (شکل ۵-۶). برخی از افراد مبتلا به این بیماری، همهٔ این علائم را دارند، درحالیکه برخی دیگر تقریبا هیچ یک از علائم را نشان نمی‌دهند.برخی از اکتشافات درک مفهوم واژه پلیوتروپی را باتوجه به سندرم‌های بسیار متنوع که می‌توانند ناشی از جهش‌های متفاوت در یک ژن باشند به چالش می‌کشند به عنوان مثال ژن *LMNA* (که کد کننده لامین A/C می‌باشد) و ژن وابسته به X فیلامین .A(FLNA) جهش در ژن *LMNA* می‌تواند منجر به دیستروفی عضلانی امری دریفوس ((Emery-Dreifuss، و فرمی از دیستروفی عضلانی لیمب گردل Limb girdle))، بیماری شارکوت ماری توث(-Charcot Marie-Tooth)، کاردیومیوپاتی اتساعی همراه با اختلالات هدایتی، لیپودیستروفی نسبی خانوادگی نوع دانیگان(شکل ۶-۶) دیسپلازی آرواره-دست و پا (Mandibuloacral)،هاتچینسون گیلفورد پروجریا (Hutchinson-Gilford progeria) که یک بیماری بسیار نادر است و همیشه کنجکاوی زیادی رابه همراه دارد، بشود.تمامی این بیماری‌ها به‌علت جهش‌های هتروزیگوت می‌باشند به استثنای بیماری شارکوت ماری توث و دیسپلازی آرواره دست و پا که مغلوب هستند وبنابراین افراد مبتلا برای جهش‌های LMNA (برای این دو بیماری م) هموزیگوت می‌باشند. گاهی فردی با وجود یک جهش کاملاً طبیعی می‌باشد. جهش در فیلامین A، در سندرم‌های متمایز ولی هم‌پوشان مشاهده می‌شودکه شامل حالت‌های بدشکلی غالب وابسته به X سندرم گوش-کام- انگشت (oto-plato-dijitalsyndrom)، سندرم ملنیک نیدل (syndrom Melnick-Needles) و دیسپلازی فرونتومتافیزی (Frontometafaphaseal dysplasia) می‌باشد. با این حال پیش بینی نشده بود نوعی صرع غالب وابسته به X در زنان که هتروتوپی گرهی دور بطنی (Periventricular nodular heterotopia)نامیده می‌شود به دلیل جهش در این ژن باشد.

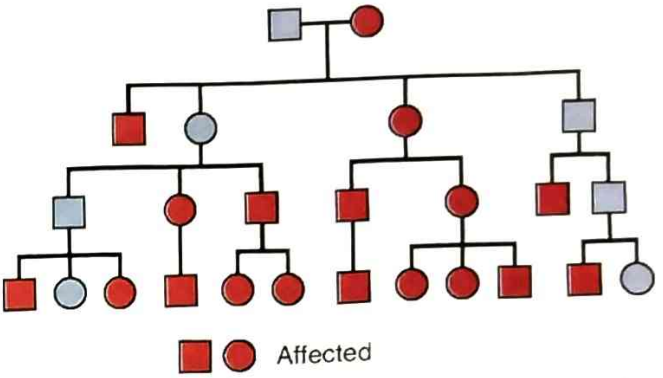
شدت بیان متغیر *(Variable expressivity)*

علائم بالینی در اختلالات غالب اتوزومی، می‌تواند تنوع قابل توجهی را از شخصی به شخص دیگر، حتی در یک خانواده نشان دهند. این تفاوت بین افراد شدت بیان متغیر نامیده می‌شود. به عنوان مثال در بیماری کلیهٔ پلی‌کیستیک غالب اتوزومی برخی از افراد نارسایی کلیوی را در اوایل بزرگسالی نشان می‌دهند در حالی که برخی دیگرتنها چند کیست کلیوی دارندکه بر روی عملکرد کلیه، تأثیر زیادی ندارند.

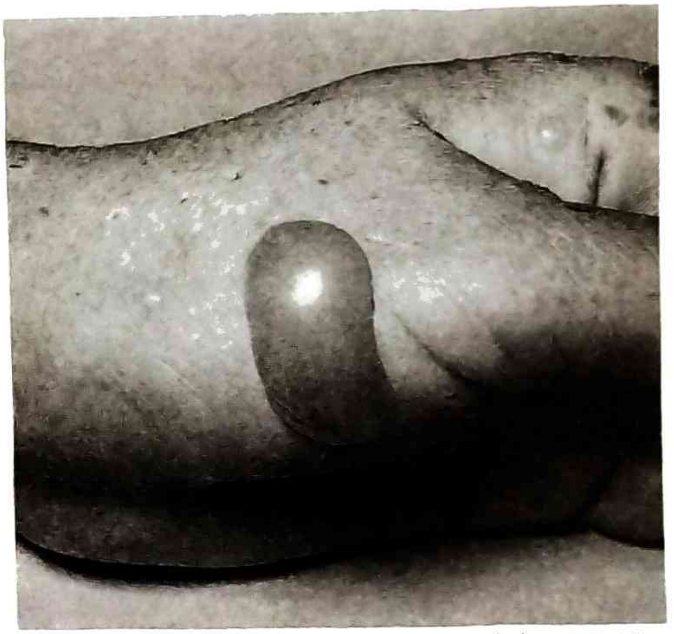
نفوذ کاهش‌یافته

برخی از افراد دارای جهش‌های ژنی هتروزیگوت، در ناهنجاری‌های غالب اتوزومی، ممکن است حداقل علائم بالینی را نشان دهند، که به آن **نفوذپذیری کاهش‌یافته** (reduced penetrance) می‌گویند. نفوذپذیری کاهش‌یافته،ممکن است در نتیجه اثرات تعدیل کننده سایر ژن‌ها و همچنین تعامل ژن‌ها با عوامل محیطی باشد. فردی که علیرغم هتروزیگوت بودن برای یک جهش ژنی ویژه، هیچ یک از علائم یک بیماری را بروز نمی‌دهد، این موضوع بیان کننده عدم نفوذ(non-penetrance) است و یا به عبارت ساده‌تر در یک نسل حذف شدگی رخ داده است که آن را (skips a generation) می‌نامند.

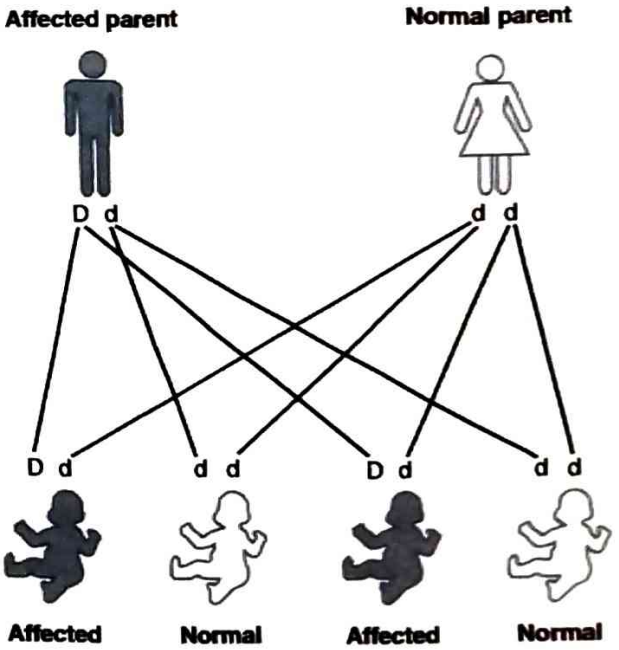
1-



شکل ۲-۶ شجره نامه یک صفت غالب اتوزومال. به حضور انتقال مرد به مرد توجه کنید



شکل ۳-۶ ضایعات پوستی تاول روی روی دست در بیمار مبتلا به پورفیری متغیر



شکل ۴-۶ تفکیک آللها در توارث‌غالب اتوزومی. D نشان دهنده آلل جهش یافته است، در حالی که d نشان دهنده آلل طبیعی است.

شکل ۵-۶ راش‌های چهره‌ای آنژیوکراتوم (adenoma sebaceum) در پسر مبتلا به توبروز اسکلروزیس و فیبروم معمولی زیر ناخن و ناخن تخت (B)

در هنگام تفسیر اطلاعات سابقه خانوادگی برای بیماری‌های غالب آتوزومی بایستی نفوذپذیری کاهش‌یافته،شدت بیان متغیر و چند اثری یک ژن (یا پلیوتروپی)، مورد توجه قرار گیرد.یک مثال خوب برای این مورد سندرم تریچر کولینز است که یکی از علائم ان ویژگی‌های چهره‌ای واضح می‌باشد (شکل ۷-۶) با این حال مادر دارای جهش ژن (TCOF1) می‌باشد و خویشاوندان نزدیک دیگری نیز دارندکه این بیماری را نشان می‌دهند.

جهش‌های جدید

در ناهنجاری‌های غالب اتوزومی، یک فرد مبتلا عموما دارای یک والد مبتلا است اما همیشه اینگونه نمی‌باشد. ظهور یک صفت در فردی که فاقد هر نوع سابقه خانوادگی باشد، غیر عادی نیست. یک مثال بارزآن آکندروپلازی (achondroplasia)

شکل ۶-۶ لیپودیستروفی جزئی خانوادگی از نوع Dunnigan در نتیجه جهش درژن کد کننـــده LAMIN A/C. بیمار فاقدبافت چربی به ویژه در اندام‌های دیســتال است. طیف گســترده‌ای از فنوتیپ‌های بالینی با جهش‌های موجود در این ژن ارتباط دارد.

می‌باشد که نوعی از کوتولگی با دست و پای کوتاه است که در آن والدین معمولا قد طبیعی دارند. به‌ظهور ناگهانی وغیر منتظره یک بیماری ژنتیکی که ناشی از انتقال اشتباه یک ژن می‌باشد، جهش جدید می‌گویند. الگوی وراثتی غالــب در بیماری آکندروپلازی تنهابا مشــاهده اینکه فرزندان فرد مبتلا به این ناهنجاری، ۵۰% احتمال ابتلا به این بیماری را دارند، مورد تأیید قرار می‌گیرد.

در موارد با شدت کمتر، در هنگام ظاهر شدن ناگهانی یک ناهنجاری، بایــد احتمالات دیگر نیز باید درنظر گرفته شــودکه شــامل عدم نفوذ و شــدت بیان متغیر می‌باشــد همانطور که در بخش قبلی ذکر شــد. با این حال پزشــک متخصص زیرک باید توجه داشــته باشد ممکن اســت روابط خانوادگی آنطور که ذکر شــده است نباشد؛به این معنا که نسبت ناپدری یا گاهی نامادری وجود داشته باشد.

جهش‌های جدید هتروزیگوت در برخی موارد با ســن زیاد پدر مرتبط هستند. در گذشته تصور می‌شد که این حالت به علت تعداد زیاد تقسیمات میتوزی سلول‌های گامت فرد مذکر در طول

شــکل ۷-۶ نوزاد در این تصویر دارای ســندرم ترایچر کولین است، در نتیجه دارای جهش در TCOF1 اســت فرد فک پایین کوچک، شکاف پلکــی رو به پایین، معمولاً یک نقص پلــک پایینی (کلوبوم)، ونقایص شــنوایی وگوش‌ها میکروتیا (گوش خارجی کوچک که به درستی شکل نگرفته م) نشان می‌دهد و اختلال شنوایی شایع است. بیماری از وراثت غالب اتوزومال پیروی می‌کند اما بسیار متغیر است – مادر نوزاد نیز این نوع جهش را دارد، اما علائم واضحی از این بیماری را نشان نمی‌دهد

دوره زندگی تولید مثلی یک فرد ایجاد می‌شــود. با این حال این موضوع ممکن اســت یک دیدگاه ساده باشــد. گروه ویلکی در آکســفورد در ارتباط باجهش‌هــای ژن FGFR2 (ســندرم‌های کرانیوسینوســتوزیس یا بسته شــدن زودرس درزهای جمجمه) نشان دادند که جهش‌های افزایش عملکرد (Gain-of-function) یک مزیت انتخابی برای ســلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی ایجاد می‌کند، به طوری که رده‌های سلولی جهش یافته در بیضه تجمع می‌کنند.

هم غالبی

هم غالبی (codominant) اصطلاحی اســت که برای هر دو صفت آللی که هر دو در حالت هتروزیگوت بیان می‌شوند، استفاده می‌شــوند. در افراد دارای گروه خونی AB، ممکن است مواد هر دو گروه خونی A و B را روی گلبول‌های قرمز خون نشان دهند.

بنابراین گروه‌های خونی A و B نسبت به هم دارای وضعیت هم غالبی هستند.

هموزیگوسیتی برای صفات غالب آتوزومی

نادر بودن اکثر بیماری‌های غالب اتوزومی به این معناست که معمولاً فقط در حالت هتروزیگوت رخ می‌دهند.با این حال گاهی کودکان از زوج‌هایی متولد می‌شوند که هردو برای یک اختلال توراثی غالب، هتروزیگوت هستند.این کودکان در معرض خطر هوموزیگوت شدن برای انواع ژن هامی‌باشند. در برخی موارد به نظر می‌رسد که مبتلایان بیماری را با شدت بیشتری نشان دهندمانند آکندروپلازی یا سن بروز زودتری داشته باشند مانند هایپرکلسترولمی‌خانوادگی. درمقابل سایربیماری‌های غالب آتوزومی مانند هانتیگتون دیستروفی میوتونیک افراد هموزیگوت بیماری را با شدت بیشتری از افراد هتروزیگوت نشان نمی‌دهند. این اثرات فنوتیپی مختلف ممکن است باتوجه به نوع جهش که افزایش عملکرد یا فقدان عملکرد باشد توضیح داده شود.

توارث مغلوب آتوزومی

صفات و بیماری‌های مغلوب تنها زمانی ظاهر می‌شوند که آلل جهش‌یافته در هر دو نسخه، یعنی در وضعیت هموزیگوت، وجود داشته باشد. افراد هتروزیگوت برای چنین آلل‌های جهش‌یافته‌ای، هیچکدام از علائم بیماری را نشان نمی‌دهندو کاملاً سالم هستند. که به آن‌ها ناقلین می‌گویند. شجره‌نامهٔ خانوادگی برای صفات مغلوب با آنچه در صفات غالب اتوزومی مشاهده می‌شود، تفاوت‌های برجسته‌ای دارد (شکل ۸-۶). امکان ردیابی صفت یا بیماری مغلوب اتوزومی از طریق خانواده، وجود ندارد(به استثنا خانواده‌های بسیار نژاد گرا) زیراتمام افراد مبتلا در یک خانواده، معمولاً دارای خواهر و برادری (sibship) هستند،(یعنی خواهران و برادران در یک نسل) این وضعیت گاهی به‌نام **انتقال افقی**(horizontal transmission) (که اصطلاح نادرست و گمراه‌کننده‌ای است)، یاد می‌شود.

ازدواج خویشاوندی(consanguinity)

تحقیق در سابقهٔ خانوادگی افراد مبتلا به یک صفت مغلوب نادر، ممکن است نسبت خویشاوندی والدین آنها را آشکار کند (یا به عبارتی ازدواج خویشاوندی (consamguineous) (دارند). هر چه صفات یا ناهنجاری‌های مغلوب، نادرتر باشند، فراوانی ازدواج‌های خویشاوندی در میان والدین افراد مبتلا بیشتر است.در بیماری فیبروز کیستیک که شایع ترین بیماری اتوزومی مغلوب جدی در اروپای غربی می‌باشد فراوانی ازدواج خویشاوندی، فقط اندکی از آن چیزی که در جمعیت عمومی مشاهده می‌شود، بیشتر است. در مقابل زمانیکه بیستون و گارود بیماری بسیار نادرآلکاپتونوری را توصیف کردندمشاهده کردند ۱/۴یابیشتر والدین کازین‌های درجه یکدیگر هستند و به درستی استدلال کردند که احتمال داردکه الل‌های نادر در فرزندان کازین هابیشتر ازفرزندان حاصل از والدین غیرخویشاوند،با هم جفت شوند.در شجرنامه‌های بزرگ، بیماری مغلوب آتوزومی ممکن است در بیش از یک شاخه از خانواده وجود داشته باشد.

خطرات ژنتیکی

اگر آلل طبیعی غالب را با حرف 'R' و آلل جهش‌یافتهٔ مغلوب را با 'r' نشان دهیم، در این صورت هر گامت والدی یکی از آلل‌های طبیعی یا جهش یافته را حمل می‌کند (شکل ۹-۶). ترکیبات احتمالی متنوع گامت‌ها به این معنی است که فرزندان دو والد هتروزیگوت، به احتمال ۱/۴ (۲۵%) هموزیگوت مبتلا، ۱/۲(۵۰%) هتروزیگوت سالم و۱/۴(۲۵%) هموزیگوت سالم، می‌باشند.

غالب کاذب

چنانچه فردی هموزیگوت برای بیماری مغلوب اتوزومی، با فردی ناقل همان بیماری ازدواج کند احتمال ابتلای فرزندان آنها ۱/۲ (۵۰%) می‌باشد. گفته می‌شود که چنین شجره‌نامه‌ای، **غالبیت کاذب** pseudodominance را نشان می‌دهد (شکل ۱۰-۶).

ناهمگونی در جایگاه ژن (هتروژنی لوکوسی)

برخی از بیماری‌های بالینی،به دلیل وجود جهش‌هایی در بیش از یک ژن رخ می‌دهد که به آن **هتروژنی لکوسی** (Locus heterogeneity) می‌گویند. به عنوان مثال ناشنوایی یانقص شنوایی حسی-عصبی، معمولاًالگوی توارثی اتوزومی مغلوب را نشان می‌دهد.افراد ناشنوا، اغلب به‌علت تحصیل و مشارکت در جامعهٔ ناشنوایان، تمایل به ازدواج با فرد ناشنوای دیگر دارند. چنانچه دو فرد ناشنوای هموزیگوت برای ژن مغلوب یکسان، باهم ازدواج کنند، همه ی فرزندان آنان، مبتلا می‌شوند.

با این حال خانواده‌هایی وجود دارند که در آنها، تمامی کودکان متولد شده از والدین ناشنوا با الگوی اتوزومی مغلوب، دارای شنوایی کاملاً طبیعی می‌باشند زیرا **هتروزیگوت‌های دوگانه** (Double heterozygotes) هستند. بنابراین والدین برای انواع آلل‌های جهش‌یافتهٔ واقع در لکوس‌های متفاوت، هموزیگوت هستند. این حالت بدین معنی است که تعدادی از ژن‌های

متفاوت، می‌توانند باعث ناشـــنوایی حس-عصبی اتوزومی مغلوب شوند. در حقیقت بیش از ۸۰ ژن یا جایگاه ژنی (لوکوس)متفاوت شـــناخته شده که در ناشنوایی مغلوب آتوزمی نقش دارند. داستان مشابهی نیز در ناهنجاری مغلوب رتینیت پیگمنتوزاوجود دارد.

بیماری‌های با فنوتیپ‌های مشـــابه وناشی از لوکوس‌های ژنی متفـــاوت ژنوکپی(Genocopy (نامیده می‌شـــوند در حالی‌که فنوتیپ‌های مشابه ناشـــی از عوامل محیطی به عنوان **فنوکپی**) (phenocopy شناخته می‌شوند.

ناهمگنی جهشی یا هتروژنی آللی (هتروژنی در اثر جهش)

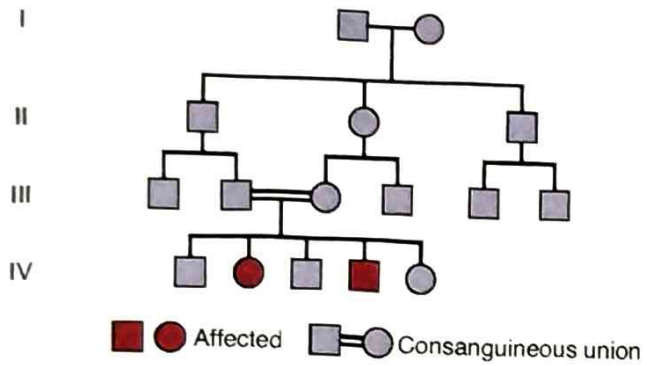
هتروژنی، همچنین می‌تواند در ســـطح آللی نیز رخ دهد. در اکثر ناهنجاری‌های تک‌ژنی (مانند تالاســـمی β)، تعداد زیادی از جهش‌های متفاوت، به‌عنوان مســـئول بیماری، شناسایی شده‌اند. افـــرادی کـــه دارای دو جهش مختلف در یک لوکوس یکســـان هســـتند، تحت عنوان **هتروزیگوت‌های مرکب**، شناخته می‌شوند. که به آن **هتروژنی جهشـــی** یا **هتروژنی آللی نیز** می‌گویند. اکثر افـــراد مبتلا به یک ناهنجاری مغلـــوب اتوزومی، احتمالاً به‌جای هموزیگوت‌هـــای حقیقی، هتروزیگوت‌های مرکب هســـتند مگر آن‌که والدین آنها خویشـــاوند باشند که در آن صورت به احتمال زیادی برای جهش یکســـان توســـط جد مشـــترک هموزیگوت هســـتند، یعنی از یک جد مشترک، یک جهش یکسان را به ارث برده‌اند.

وراثت وابسته به جنس

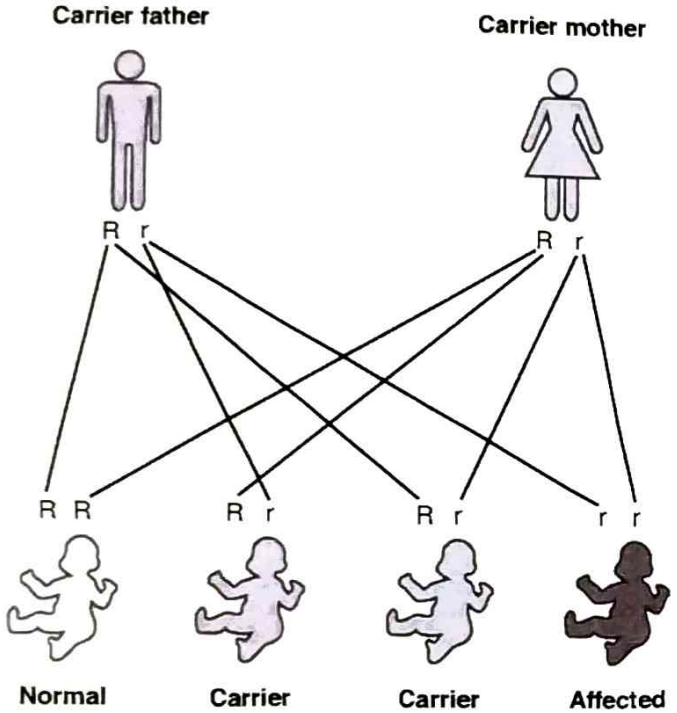
توارث وابسته به جنس (sex-linked inheritance)، الگویی از توارث اســـت که توســـط ژن‌های روی یکی از کروموزوم‌های جنسی نشان داده می‌شـــود. ژن‌های واقع بر روی کروموزوم X، وابسته به X خوانده می‌شـــوند؛ در حالی که ژن‌هایی که بر روی کروموزوم Y قرار گرفته اندوبســـیار نادر هستندو به عنوان وراثت وابسته به Y یا وراثت هولاندریک شناخته می‌شوند.

وراثت مغلوب وابسته به X

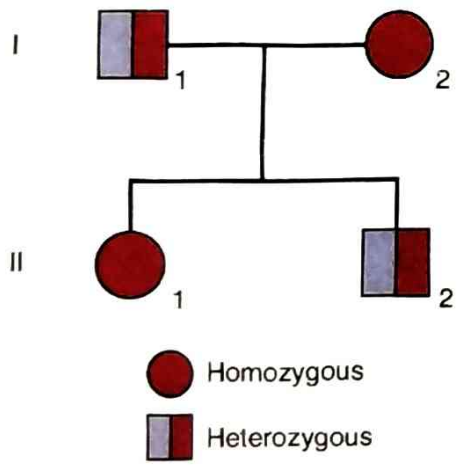
یک صفت مغلوب وابسته به X، صفتی است که توسط یک ژن واقع بر کروموزوم X تعیین شده و معمولاً فقط در افراد مذکر ظاهر می‌شـــود. یک مرد با آلل جهش‌یافته بر روی کروموزوم X منفرد خود، همی‌زیگوت برای آن الل اســـت. بیماری‌های وراثتی وابســـته به X از طریق زنان ناقل (هتروزیگوت) ســـالم به مردان منتقل شده و آنها مبتلا خواهند شد. همچنین مردان مبتلا، بیماری را به دختران خود منتقل کرده و آنها حامل اجباری خود می‌شوند.



شکل ۸-۶ شجره نامه یک بیماری اتوزومال مغلوب



شکل ۹-۶ تفکیک آلل‌ها در توارث‌اتوزومی مغلوب. R نشان دهنده آلل نرمال، r آلل جهش یافته می‌باشد



شـــکل ۱۰-۶ شـــجره نامه‌ای با یک زن هموزیگوت (I2) برای اختلال مغلوب اتوزومال که شـــوهرش برای همین اختلال هتروزیگوت است. آنهـــا یک دختر مبتـــلای هموزیگوت دارند، به طوری که شـــجره نامه الگوی توارث غالب کاذب را نشان می‌دهد

درنتیجه خطر داشتن نوه پسری مبتلا از طریق این دختران ناقل وجود دارد (شکل ۱۱-۶). به این شجره، الگوی انتقال یامورب یا حرکت شوالیه‌ای move (Knight's) گفته می‌شود.

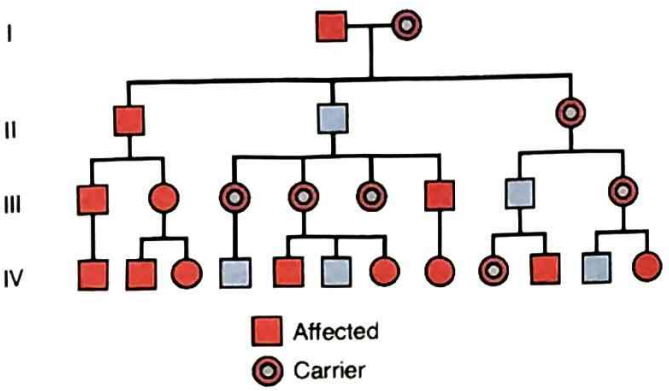
این الگوی وراثتی کـه به دنبال آن، فقط افراد مذکر مبتلا می‌شـوند و بیماری از طریق زنان سـالم منتقل می‌گردد، تقریباً ۲۰۰۰ سال قبل توسط یهودیان کشـف شده است. آنان پسران تمام خواهران زنی که دارای پسران مبتلا به «بیماری خونریزی» یا به عبارت دیگر هموفیلـی بودند را از ختنه معاف کردند. ملکه ویکتوریاناقـل هموفیلـی بود و دختران حامـل او ژن مربوط به هموفیلی را به خانواده‌های سلطنتی روسیه و اسپانیا انتقال دادند. پسر بزرگ ملکه ویکتوریا (ادوارد هفتم) ژن مربوط به هموفیلی را به ارث نبرده بود.(شکل ۲۶-۱۹).

خطـرات ژنتیکی یک فرد مذکر، کرومـوزوم X خود را به هر یک از دختران و کروموزوم Y خود را به پسـران خود منتقل می‌کند. اگر مردی مبتلا به هموفیلی،با یک زن سالم ازدواج کرده و صاحب فرزند شـوند، در این صورت همـهٔ دختران او حاملان اجباری(Obligate carriers) خواهند بود. اما هیچ یک از پسران او مبتلا نخواهند شـد (شکل ۱۲-۶). یک فرد مذکر، صفت وابسته به X را به پسـران خود انتقال نمی‌دهد (به اسـتثنای موارد نادر هترودیزومی تک‌والدی.

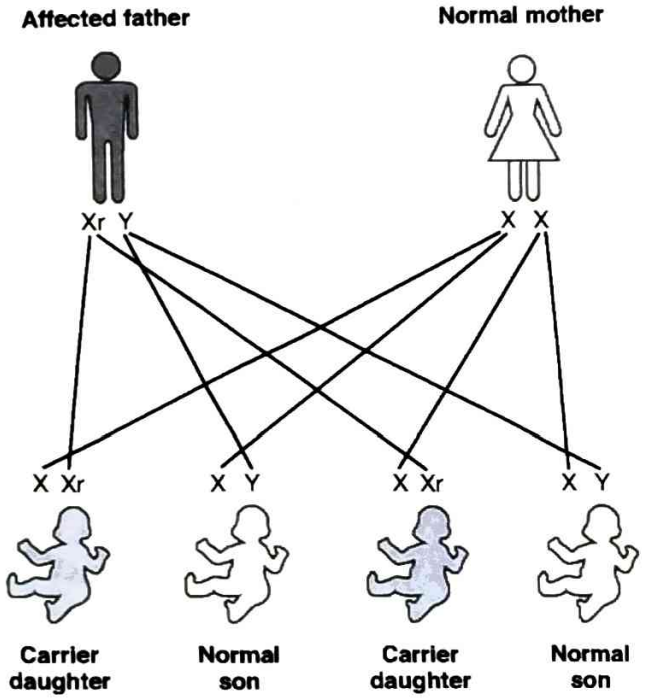
اگر یک فرد مؤنث حامل یک ناهنجاری مغلوب وابسـته به X، با مردی سالم، صاحب فرزند شوند هریک از پسران دارای ۱/۲ (۵۰%) احتمـال ابتلا به بیماری و هر دختـر دارای ۱/۲ (۵۰%) احتمال حامل بودن دارند (شکل ۱۳-۶).

به‌دلیل این‌که برخی از ناهنجاری‌های وابسـته به X، با بقاء تا سـن باروری سازگار نمی‌باشند،نمی توانند توسط مردان مبتلا، منتقل شوند. دیستروفی عضلانی دوشن، شایع‌ترین و شدیدترین دیستروفی عضلانی می‌باشد. اولین علایم آن، تاخیر در راه رفتن و قدم‌ها ناموزون،دارای مشـکل از پله بـالا رفتن بدون کمک، و زمین خوردن آسان است. پسـران مبتلا معمولاً در حدود سن ده سـالگی نیاز به اسـتفاده از ویلچر دارند. ضعف ماهیچه‌ای به تدریج پیشرفت کرده و مردان آسیب دیده در اوایل دههٔ بیست به تخت‌خواب محدود شده می‌میرند. اگرچه با استفاده از استروئیدها و حمایت تنفسـی بقا به طور قابل توجهی افزایش میابد(شـکل ۱۴-۶). از آنجایی که پسران مبتلا به ندرت برای تولیدمثل زنده می‌مانند، بیمـاری از طریق زنان ناقل ویـا جهش جدید منتقل می‌شود (شکل ۱۵-۶).

بیـان متغیر در زنـان هتروزیگوت در انسـان، تعدادی از



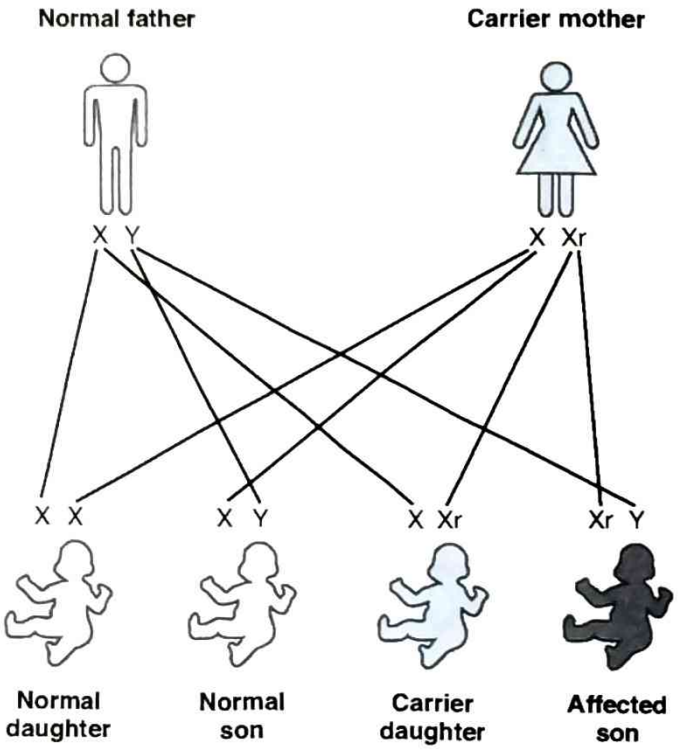
شکل ۱۱-۶ شجره نامه یک صفت مغلوب وابسته به X که در آن مردان مبتلا تولید مثل می‌کنند



شکل ۱۲-۶ تفکیک آلل‌ها در توراث وابسته به X مغلوب، که به فرزندان یک مرد مبتلا مربوط است و نشان دهنده آلل جهش یافته می‌باشد.

ناهنجاری‌های وابسته به X شناخته شده‌اند که در آنها، مؤنث‌های هتروزیگـوت دارای فنوتیپ موزائیک، با مخلوطی از ویژگی‌های مربوط به آلل طبیعی و جهش‌یافته هسـتند. در آلبینیسم یا زالی چشـمی وابسته به X، عنبیه و انتهای چشـم مردان مبتلا، فاقد رنگیزه می‌باشد. معاینهٔ دقیق قاعده چشمی[1] در هتروزیگوت‌های مؤنث برای زالی چشـمی، الگوی موزاییکی از رنگیزه‌دار شـدن مشاهده می‌شـود (شـکل ۱-۱۱). قلمروی الگوی موزائیکی را می‌توان توسط فرآیند تصادفی غیرفعال‌سازی کروموزوم X توجیه کرد. در نواحی دارای رنگیـزه، ژن طبیعی در کروموزوم X فعال قرار دارد در حالی که در نواحی غیررنگیزه‌ای، کروموزوم X حاوی

1. ocular fundus



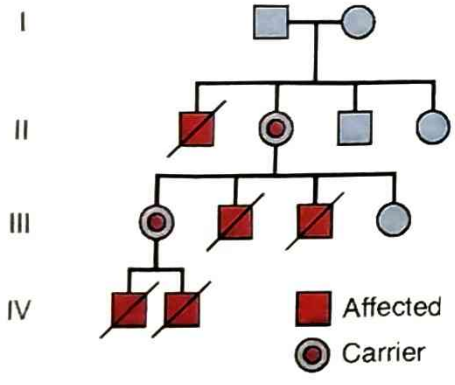
شکل ۱۳-۶ تفکیک آلل‌ها در توراث مغلوب وابسته به X، مربوط به فرزندان یک زن حامل. r نشان دهنده آلل جهش یافته است

آلل جهش‌یافته فعال می‌باشد.

مبتلایان مؤنث با ناهنجاری‌های مغلوب وابسته به X به ندرت زنان می‌توانند صفات مغلوب وابسته به X را نشان دهند. توجیه‌های متعددی دربارهٔ وقوع این پدیده وجود دارند:

هموزیگوت بودن برای ناهنجاری‌های وابسته به X یک صفت متداول مغلوب وابسته به X، کوررنگی قرمز-سبز یا ناتوانی در تشخیص رنگ‌های قرمز و سبز از یکدیگر می‌باشد. حدود ۸% از مردان دارای این صفت می‌باشند و اگرچه بعید است اما به‌علت فراوانی زیاد این آلل در جمعیت، این احتمال وجود دارد که در هر ۱۵۰ زن، یک زن به‌علت این‌که هر دوی والدین او این آلل را روی کروموزوم X خود دارند مبتلا به کوررنگی برای رنگ قرمز و سبز شود. بنابراین یک زن می‌تواند یک ناهنجاری وابسته به X را به‌علت هموزیگوت بودن برای یک آلل وابسته به X، نشان دهد. اگرچه نادر بودن اکثر وضعیت‌های وابسته به X، به معنی غیرمعمول بودن این پدیده است. یک احتمال دیگر برای هموزیگوت بودن یک زن برای یک ناهنجاری مغلوب وابسته به X آن است که: پدرش مبتلا و مادرش طبیعی باشد و یا این‌که مادرش ناقل، و پدر او طبیعی باشد اما به‌علت وقوع جهش جدید روی کروموزوم X، این جهش به زن منتقل شده باشد، البته این موارد نادر هستند.

شکل ۱۴-۶ پسر مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن به تحلیل ماهیچه ران و بزرگی عضلات ساق پا دقت شود.



شکل ۱۵-۶ شجره خانوادگی دارای دیستروفی عضلانی دوشن این اختلال از طریق زن ناقل منتقل شده و پسران بیمار برای انتقال ژن به نسل بعد زنده نمی‌مانند.

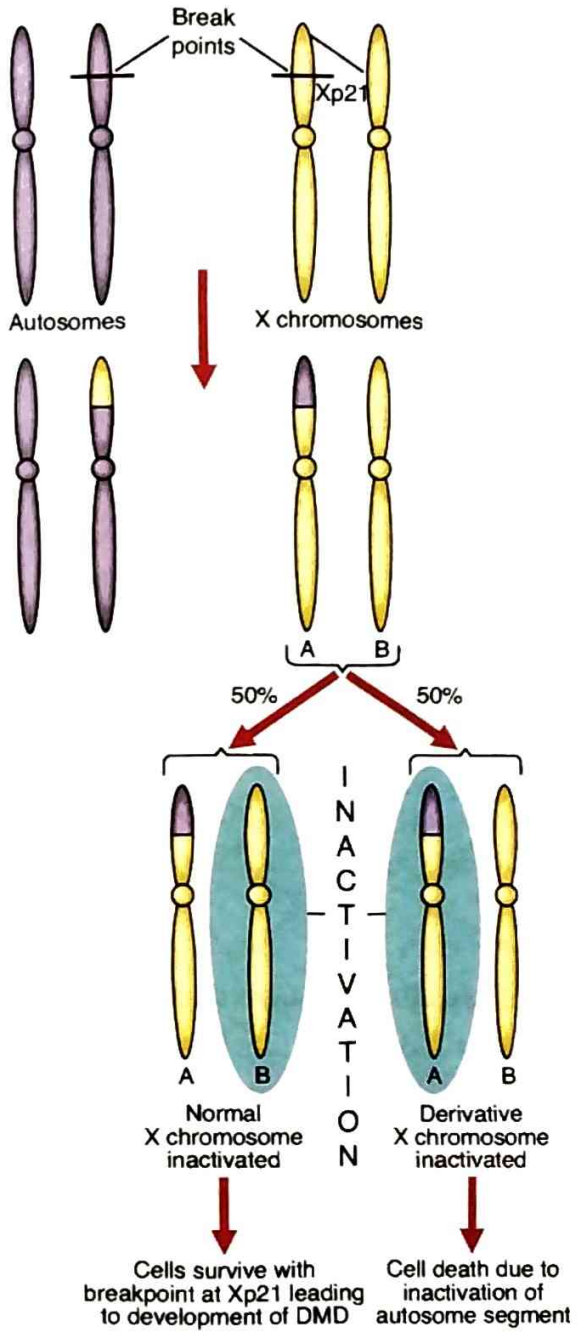
غیرفعال شدن مورب کروموزوم X فرآیند غیرفعال‌سازی X به‌طور تصادفی رخ می‌دهد. هر کدام از دو کروموزوم X موجود

در یک فرد مؤنث هتروزیگوت از شانس برابر و یکسانی برای غیرفعال شدن در هر نوع سلول، برخوردار هستند. بنابراین، در پی غیرفعال‌سازی X در مراحل تکوین جنین، در حدوداً نیمی از سلول‌ها، یکی از کروموزوم‌های X غیرفعال می‌شود، در حالی‌که در نصف دیگر سلول‌ها، کروموزوم X دیگر غیرفعال می‌شود. البته این فرآیند در برخی از موارد تصادفی نیست، در نتیجه این امکان وجود دارد که کروموزوم X فعال در اکثر سلول‌های یک فرد ناقل مؤنث هتروزیگوت، کروموزومی باشد که دارای آلل جهش‌یافته است. چنانچه این حالت رخ دهد، یک فرد مؤنث ناقل، برخی از علائم و نشانه‌های بیماری را نشان خواهد داد که به این پدیده اصطلاحاً **هتروزیگوت** یا **ناقل بروزدهنده**[1]، گفته می‌شود. این وضعیت در شماری از ناهنجاری‌های وابسته به X، مشتمل بر دیستروفی عضلانی دوشن و هموفیلی A، گزارش شده است (فصل ۱۹). به‌علاوه گزارشاتی از ناهنجاری‌های وابسته به X وجود دارد که در آنها چندین فرد ناقل بروز دهنده بیماری در یک خانواده دیده شده‌اند. وضعیتی که با توارث همزمان غیر فعالسازی غیرطبیعی x در ارتباط است.

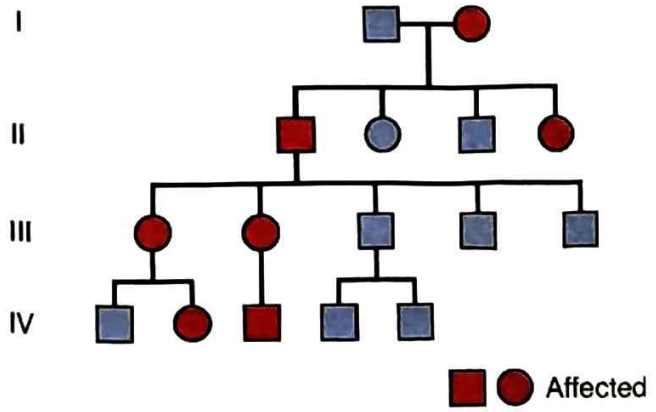
ناهنجاری‌های عددی کروموزوم X یک زن می‌تواند یک ناهنجاری مغلوب وابسته به X را از طریق حامل بودن برای یک جهش مغلوب وابسته به X و داشتن تنها یک کروموزوم X منفرد (یعنی سندرم ترنر فصل ۱۷) بروز دهد. گزارشاتی از زنان ترنری که مبتلا به هموفیلی A و دیستروفی عضلانی دوشن هستند، وجود دارد.

پدیدهٔ جابه‌جایی X- اتوزوم زنانی که دارای یک جابه‌جایی میان یکی از کروموزوم‌های X با یک کروموزوم اتوزوم (غیرجنسی) می‌باشند، می‌توانند به یک ناهنجاری وابسته به X مغلوب، مبتلا شوند. چنانچه نقطهٔ شکستگی حاصل از جابه‌جایی، به قطع و مختل نمودن یک ژن روی کروموزوم X منجر شود، فرد مؤنث مبتلا می‌گردد. این موضوع به این دلیل است که کروموزوم Xای که در جابه‌جایی حضور دارد، ترجیحاً فعال می‌ماند تا دایزومی عملکرد ژن‌های آتوزومی را حفظ کند (شکل ۱۶-۶). مشاهدهٔ زنان مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن که دچار جابه‌جایی (ترانس‌لوکاسیون) X-اتوزوم در بازوی کوتاه کروموزوم X شده‌اند، به تعیین نقشهٔ ژن مربوط به دیستروفی دوشن کمک کرده است (فصل ۱۹).

1. manifesting heterozygote or carrier



شکل ۱۶-۶ نحوه شکل گیری کروموزوم x- اتوزوم با نقطه شکستگی در زن و اینکه چگونه سبب دیستروفی عضلانی دوشن می‌شود.



شکل ۱۷-۶ شجره یک صفت وابسته به x غالب

توارث غالب وابسته به X

ناهنجاری‌هایی هستند که فرد مؤنث هتروزیگوت و نیز فرد مذکر دارای آلل جهش‌یافته در کروموزوم X منفرد خود، اختلال را بروز می‌دهند هر چند که این یافته غیرمعمول است. این الگو با عنوان وراثت غالب وابسته به X، شناخته می‌شود (شکل ۱۷-۶).

این توارث، مشابه الگوی وراثتی یک صفت غالب اتوزومی است. زیرا هم دختران و هم پسران یک فرد مؤنث مبتلا، دارای شانسی برابر ۱ در ۲ (۵۰%) برای ابتلا به ناهنجاری می‌باشند. با این وجود یک تفاوت مهم بین این دو الگوی وراثتی وجود دارد: در یک صفت غالب وابسته به X، فرد مبتلای مذکر صفت یا ناهنجاری را به تمامی دختران خود منتقل می‌نماید، اما هیچ یک از پسرانش این ناهنجاری را به ارث نخواهند برد. بنابراین در خانواده‌هایی که دارای یک اختلال غالب وابسته به X هستند، تعداد زنان مبتلا بیشتر می‌باشد و انتقال مستقیم مذکر به مذکر، رخ نخواهد داد.

راشیتیسم[1] یا نرمی استخوانی مقاوم به ویتامین D، مثالی از وراثت غالب وابسته به X است. راشیتیسم می‌تواند به‌علت فقدان ویتامین D رژیم غذایی بروز کند اما در راشیتیسم مقاوم به ویتامین D، ناهنجاری حتی در صورتی که مقادیر کافی از ویتامین D، در رژیم غذایی وجود داشته باشد نیز رخ می‌دهد. در شکل غالب وابسته به X راشیتیسم مقاوم به ویتامین D، هم افراد مؤنث و هم افراد مذکر، مبتلا می‌شوند اما تغییرات استخوانی ناشی از آن در زنان شدیدتر از مردان است. مثالی دیگر از شکل وابسته به X، بیماری Charcot-Marie-Tooth یا نوروپاتی حسی و حرکتی ارثی، می‌باشد (فصل ۱۹).

برای برخی از ناهنجاری‌های غالب وابسته به X، یک الگوی موزائیکی از درگیری را می‌توان در افراد مؤنث هتروزیگوت نشان داد. مثالی از این نوع، الگوی موزائیکی رنگیزه‌دار شدن غیرطبیعی پوست می‌باشد که در دودمان‌های سلولی، توسعه و تکوین می‌یابد، که در افراد مؤنث هتروزیگوت مبتلا به ناهنجاری دیده می‌شود (شکل ۱۸-۶). این وضعیت همچنین مثالی از یک ناهنجاری است که معمولاً برای رویان‌های مذکری که آلل جهش‌یافته را به ارث می‌برند، کشنده است. وضعیت‌های نورولوژیکی سندرم Rett (ژن MECP2) و هتروتوپی ندولی دور بطنی[2] نیز موارد دیگر این ناهنجاری هستند که به علت جهش در ژن FLNA رخ می‌دهد.

1. rickets
2. periventricular nodular heterotopia

شکل ۱۸-۶ الگوی موزائیسم رنگدانه اسس شدن پوست در ز مبتلا به بیماری وابسته به x غالب اینکانتینتیا پیگمنتی بیمار دارای یک جهش ژنی بر روی یک ژن روی کروموزوم x هستند. مناطق دارای رنگدانه مشخص کننده x نرمالی می‌باشد که غیر فعال شده است. این الگوی تکوینی از خطوط بلاشکو پیروی می‌کند.

توارث وابسته به X متناقض

اخیراً مطالعات انجام شده بر روی بیماران همی‌زیگوت دارای جهش یک ژن وابسته X به نام PCDH19 نشان داده است که بر خلاف آن چیزی که انتظار میرود، آن است که این جهش در مردان تاثیر نداشته اما در زنان به شدت تاثیر گذاشته و می‌تواند باعث ایجاد انسفالوپاتی صرعی زودهنگام (تیپ .ETEE 9) را ایجاد می‌کند این موضوع به طور کامل با توارث وابسته به x تضاد دارد و توضیحاتی در ارتباط با آن داده شده است و اشاره شده است که در تئوری هتروزیگوت محصولات زیان آوری تولید می‌شود علت آن فرایند تداخل متابولیک بین محصول آلل سالم و جهش یافته است و این در حالی است که آلل جهش یافته اگر تنها باشد (مثلا در حالت همی زیگوت در جنس مذکر م) کاملا خوشخیم است و اثرات بالینی ندارد. علت دیگرآن است که به

دلیل جهش رخ داده در آلل مورد نظر اختلال در غیرفعال شدن کروموزوم X رخ داده است و سبب (دایزومی عملکردی) در جنس مونث می‌شود زیرا x دوم غیرفعال نمی گردد. این مورد به موارد اختلالات یادگیری در زنان که همراه با چهره‌های دیس مورفیک است و به دلیل حضور کروموزوم X حلقوی رخ داده است، شباهت دارد چرا که در این زنان مرکز غیر فعالسازی X عملکرد ندارد.

وراثت وابسته به Y

وراثت وابسته به کروموزوم Y یا **هولندریک**[1] دال بر مبتلا شدن افراد مذکر است. یک فرد مذکر مبتلا، صفات وابسته به Y خود را به تمامی پسرانش انتقال می‌دهد اما به هیچکدام از دختران خود منتقل نمی‌کند. قبلاً پیشنهاد شده بود که وضعیت‌های به‌نظر عجیبی مثل پوست شبیه جوجه‌تیغی[2]، گوش‌های مودار و انگشتان پای پرده‌دار، صفات وابسته به Y می‌باشند. به‌جز احتمال گوش‌های مودار، هولندریک بودن بقیهٔ صفات ذکر شده در بالارا می‌توان در نظر نگرفت. با وجود این، مشاهدات به‌طور آشکاری نمایانگر این مطلب است که آنتی‌ژن سازگاری بافتی H-Y و ژن‌های دخیل در فرآیند تکوین اسپرم (اسپرماتوژنز)، بر روی کروموزوم Y حمل می‌شوند بنابراین تابع وراثت هولندریک می‌باشند. حذف ژن‌های درگیر در فرآیند اسپرماتوژنز به‌علت آزواسپرمی (فقدان اسپرم در مایع منی) باعث ناباروری مردان می‌شود. اخیراً تکنیک‌های باروری، به‌خصوص تکنیک تزریق اسپرم درون سیتوپلاسمی[3] (ICSI) ابداع شده‌اند که در پی بهره‌گیری از این فن، چنانچه یک بارداری با جنین مذکر نتیجه شود، کودک متولد شده نیز ضرورتاً عقیم خواهد بود.

پیوستگی جزئی جنسی

در گذشته، **پیوستگی جنسی جزئی**[4] یا ناقص، برای ناهنجاری‌های معینی که به‌نظر می‌رسید وراثت غالب اتوزومی را در برخی از خانواده‌ها و وراثت وابسته به X را در برخی خانواده‌های دیگر نشان می‌دهند، به‌کار می‌رفت. امروزه این رویکرد احتمالاً به‌دلیل آن است که ژن‌های قرار گرفته در بخشی از کروموزوم X، که دارای هم‌ساختی با کروموزوم Y است، از غیرفعال شدن کروموزوم X می‌گریزند. در خلال تقسیم میوز، فرآیند جفت شدن بین بخش‌های انتهایی همولوگ در بازوی کوتاه کروموزوم‌های X و Y روی می‌دهد. اصطلاحاً به این منطقه، **منطقهٔ غیرجنسی کاذب (منطقهٔ شبه اتوزومی)** می‌گویند. در نتیجهٔ فرآیند کراسینگ‌اور، یک ژن می‌تواند از کروموزوم X به Y و یا بالعکس، منتقل شود، که این رخداد احتمال انتقال مذکر به مذکر را فراهم می‌آورد. مثال‌های اخیر، سازگار با وراثت غالب اتوزومی هستند. یک بدشکلی اسکلتی (دیسپلازی) نادر بانام دیس کندروزیس لری ویل (Leri-Weil dyschondrosteosis) که در آن مبتلایان، قامتی کوتاه و بدشکلی‌هایی (دفورمیتی مودلانگ) در مچ‌های دست و پا دارند، گزارش شده است که هر دو الگوی وراثتی غالب اتوزومی و وابسته به X را نشان می‌دهد. همچنین نشان داده شده است که این ناهنجاری ناشی از وقوع جهش‌های حذفی یا جهش‌هایی در ژن هومئوباکس قامت کوتاه (*SHOX*) که در ناحیهٔ شبه اتوزومی قرار دارد، است.

تأثیر (نفوذ) جنسی

احتمال بروز بعضی از صفات مربوط به کروموزوم اتوزوم گاهی در یک جنس بیشتر از دیگری می‌باشد که به آن اصطلاحاً تأثیر جنسی[5] می‌گویند. نقرس و طاسی پیش از پیری، نمونه‌هایی از صفات غالب اتوزومی تأثیر جنسی می‌باشند که در هر دو مورد افراد مذکر بیشتر مبتلا می‌شوند. تأثیر جنسی در این دو مثال احتمالاً ناشی از اثر هورمون‌های جنسی است. برای نمونه، نقرس در زنان پیش از دورهٔ یائسگی بسیار نادر است اما فراوانی آن در دوران پس از یائسگی افزایش می‌یابد. طاسی نیز در مردان فاقد غده جنسی، رخ نمی‌دهد. در هموکروماتوز که شایع‌ترین ناهنجاری مغلوب اتوزومی در جوامع غربی است، زنان هموزیگوت نسبت به مردان هموزیگوت با احتمال به مراتب کمتری دچار آهن اضافی و نشانه‌های همراه با آن می‌شوند. توضیح این مسئله آن است که این زنان در خلال دورهٔ قاعدگی اتلاف خون به طور طبیعی دارند.

صفات محدود به جنس

صفات محدود به جنس، به بروز صفات خاص در افراد متعلق به تنها یک جنس نسبت داده می‌شود. مردنمایی کودکان مؤنث مبتلا به ناهنجاری اندوکراین مغلوب اتوزومی و هیپرپلازی غدهٔ فوق کلیوی مادرزادی، مثال‌هایی از این وضعیت به شمار می‌آیند.

اثبات وضعیت الگوی وراثتی یک ناهنجاری ژنتیکی

در مطالعات ژنتیک بالینی در هنگام ارزیابی شرایط ژنتیکی، ژنتیک دانان به اطلاعات شجره استناد می‌کنند و با روشهای ژنتیک مولکولی الگوی توارث را بررسی می‌کنند، تعیین الگوی

1. Holandric
2. porcupine skin
3. intracytoplasmic sperm injection
4. partial sex-linkage
5. sex influence

کادر ۱-٦ خصوصیات صفات تک‌ژنی یا الگوی وراثت مندلی

وراثت اتوزومی غالب

- مردها و زن‌ها به یک نسبت مساوی به آن مبتلا می‌شوند
- مشاهده اشخاص مبتلا در چندین نسل
- انتقال ناهنجاری توسط هر دو جنس یعنی انتقال مرد به مرد، زن به زن، مرد به زن و زن به مرد صورت می‌گیرد.

وراثت اتوزومی مغلوب

- مردها و زن‌ها با یک نسبت مساوی مبتلا می‌شوند
- افراد مبتلا معمولاً در یک نسل مشاهده می‌شوند
- والدین می‌توانند خویشاوند و هم‌خون باشند

وراثت مغلوب وابسته به X

- فقط مردها مبتلا می‌شوند
- انتقال از طریق زنان غیرمبتلا صورت می‌پذیرد
- افراد مذکر نمی‌توانند ناهنجاری را به پسران خود انتقال دهند (انتقال مرد به مرد وجود ندارد)

وراثت غالب وابسته به X

- مذکرها و مؤنث‌ها، هر دو مبتلا می‌شوند اما اغلب فراوانی آن در مؤنث‌ها بیشتر است
- مؤنث‌ها با شدت کمتری نسبت به مردان مبتلا می‌شوند
- مردان مبتلا می‌توانند ناهنجاری خود را به دخترانشان انتقال دهند ولی به پسران خود انتقال نمی‌دهند

وراثت وابسته به Y

- تنها افراد مذکر مبتلا می‌شوند
- مذکرهای مبتلا حتماً ناهنجاری را به پسران خود انتقال می‌دهند

وراثتی یکی ناهنجاری ژنتیکی به‌طور رسمی معمولاً به کمک خانوادهٔ منفرد امکان‌پذیر نبوده و به‌طور معمول نیازمند مطالعهٔ خانواده‌های زیادی می‌باشد (کادر ۱-۶).

وراثت غالب اتوزومی

برای تعیین این‌که آیا یک صفت یا اختلال براساس الگوی وراثتی غالب اتوزومی به ارث می‌رسد یا خیر، سه ویژگی خاص وجود دارد که باید آنها را درنظر گرفت. اول، باید افراد مذکر و مؤنث را به نسبت‌های یکسان مبتلا کند، دوم، از یک نسل به نسل دیگر قابل انتقال باشد، سوم، همهٔ حالت‌های انتقال بین جنس‌ها یعنی مذکر به مذکر، مؤنث به مؤنث، مذکر به مؤنث و برعکس آن، مشاهده شود. در انتقال مذکر به مذکر، احتمال قرارگیری ژن در کروموزوم X، منتفی می‌شود.

جدول ۱-٦ ژنوتیپ و فنوتیپ احتمالی و گامتهای شکل گرفته برای چهار آلل A۱، A۲، B و O در لکوس ABO

Genotype	Phenotype	Gametes
A_1A_1	A_1	A_1
A_2A_2	A_2	A_2
BB	B	B
OO	O	O
A_1A_2	A_1	A_1 or A_2
A_1B	A_1B	A_1 or B
A_1O	A_1	A_1 or O
A_2B	A_2B	A_2 or B
A_2O	A_2	A_2 or O
BO	B	B or O

وراثت مغلوب اتوزومی

سه ویژگی که احتمال وراثت مغلوب اتوزومی را پیشنهاد می‌دهد، وجود دارد. اول، افراد مذکر و مؤنث با نسبت‌های یکسان به ناهنجاری مبتلا می‌شوند. دوم، معمولاً تنها افراد موجود در یک نسل از یک خانوادهٔ را مبتلا می‌کند (یعنی خواهران و برادران) و بیماری در نسل‌های پیشین یا پسین مشاهده نمی‌شود. سوم، ازدواج خویشاوندی در والدین تایید بیشتری را برای وراثت مغلوب اتوزومی فراهم می‌کند.

وراثت مغلوب وابسته به X

وقوع ناهنجاری مغلوب وابسته به X، دارای سه ویژگی اصلی می‌باشد. اول، صفت یا ناهنجاری تقریباً منحصراً افراد مذکر را مبتلا می‌کند. دوم، این ناهنجاری از طریق حاملان مؤنث غیرمبتلا، به پسرانشان منتقل می‌شود. اگر مبتلایان پسر زنده بمانند و به سن تولیدمثل برسند، می‌توانند از طریق دختران خود (که حاملان اجباری هستند) دارای نوه‌های پسری مبتلا باشند. سوم، انتقال مذکر به مذکر وجود ندارد یعنی مبتلایان مذکر، نمی‌توانند ناهنجاری را به پسرانشان انتقال دهند.

وراثت غالب وابسته به X

سه ویژگی اصلی و ضروری برای ایجاد وراثت غالب وابسته به X وجود دارد، اول، مردان و زنان، هر دو مبتلا می‌شوند اما فراوانی زنان مبتلا بیش از مردان مبتلا است. دوم، شدت تأثیرپذیری زنان از این نوع وراثت کمتر از مردان می‌باشد. سوم، زنان اگرچه می‌توانند این اختلال را به همهٔ دختران و پسران خود انتقال دهند، اما مردان مبتلا فقط این اختلال را به

تمامی فرزندان دختر خود انتقال می‌دهند (به استثنای پیوستگی جنسی ناقص). درمورد ناهنجاری‌های غالب وابسته به X که در رویان‌های مذکر حالت کشنده دارند (مانند اینکانتیننتیا پیگمنتی)، تنها افراد مؤنث مبتلا خواهند بود و از آنجایی که در بارداری‌ها شماری از سقط‌ها، شامل مبتلایان مذکر است، یک افزایش در شمار افراد مؤنث نسبت به افراد مذکر ایجاد می‌شود. توالی‌یابی نسل بعد بسیاری از ژن‌های جدید وابسته به X را شناسایی کرده است که در آنها ناتوانی ذهنی متوسط تا شدید عمدتا در زنان دیده می‌شود، یعنی مطابق با توارث وابسته به X غالب.

وراثت وابسته به Y

برای تعیین الگوی وراثت وابسته به Y، دو ویژگی ضروری است. اول، فقط افراد مذکر را مبتلا می‌کند. دوم، مردان بیمار باید این اختلال را به پسران خود انتقال دهند

آلل‌های چندگانه و صفات پیچیده

تاکنون تمامی صفاتی که مورد بررسی قرار گرفت دارای دو نوع آلل سالم و جهش‌یافته، بودند. اما بعضی صفات یا بیماری‌ها وجود دارند که **تک‌ژنی (مونوژنیک)** و یا **چندژنی (پلی‌ژنیک)** نیستند. بنابراین برخی از صفات و ژن‌ها دارای بیش از دو شکل آللی یعنی چندآللی هستند. الل‌های چندگانه، نتیجه‌ای از یک ژن طبیعی می‌باشند که برای تولید آلل‌های متفاوت و متنوع دستخوش جهش شده‌اند که نسبت به آلل طبیعی، برخی از آنها می‌توانند غالب و برخی دیگر مغلوب باشند. در مورد سیستم گروه خونی ABO، دست‌کم چهار آلل (A۱، A۲، B و O) وجود دارد. یک فرد می‌تواند دو عدد از این آلل‌ها را به‌صورت یکسان یا متفاوت، دارا باشد (AO، A۲B، OO و ...). آلل‌ها بر روی کروموزوم‌های همولوگ حمل می‌شوند. در نتیجه یک فرد تنها یک آلل برای یک صفت معین را به هریک از فرزندان خود انتقال می‌دهد. به‌عنوان مثال، چنانچه فردی دارای ژنوتیپ AB باشد، این فرد به هریک از فرزندان خود تنها یک آلل یعنی آلل A و یا B را می‌دهد، و هرگز دو آلل با هم منتقل نمی‌شوند. البته این امر تنها برای ژن‌هایی که بر روی کروموزوم‌های اتوزوم قرار دارند صادق است و برای آلل‌های واقع بر روی کروموزوم X، که مرد فقط یک آلل را به فرزندان منتقل می‌کند کاربردی ندارد (جدول ۱-۶).

تکنیک‌های توالی‌یابی نسل بعد بررسی صفات پیچیده را تسهیل می‌کند. این صفات نسبت به اختلالاتمندلی شایع‌تر هستند و به دلیل برهمکنش بیش از یک ژن ایجاد شده اند. اثرات ژن ممکن است تجمعی باشد یعنی یک ژن ممکن است بر روی سرعت عمل دیگری تأثیر محدودکنندگی داشته باشد و یا ممکن است یکی اثر دیگری را تقویت کرده و افزایش دهد. در برخی از ناهنجاری‌ها، تعداد اندکی از جایگاه‌های ژنی در ایجاد بیماری درگیر هستند؛ به این مفهوم وراثت **اولیگوژنیک** می‌گویند، در ادامه مثال‌هایی از این موضوع آمده است.

وراثت دو ژنی[1]

وراثت دو ژنی به موقعیتی اشاره دارد که در آن یک ناهنجاری از اثرات افزایشی جهش‌های هتروزیگوت در دو جایگاه ژنی متفاوت ناشی شده باشد. این نوع وراثت در موش‌های ترانس ژنتیک خاص، دیده شده است. موش‌هایی که برای ژن rv (مهره - دنده) و یا *Dll1* (دلتا لایک -۱) حالت هموزیگوت دارند، فنوتیپ‌های غیرطبیعی را نشان می‌دهند در حالی که موش‌های هتروزیگوت، طبیعی هستند. موش‌هایی که برای (rib-vertebrae) یا و *Dll1* (*Delta-like-1*) **هتروزیگوت دوگانه**[2] هستند، نقایصی در ستون فقرات خود دارند. در انسان یکی از اشکال رتینیت رنگیزه‌ای (PR)[3]، یک ناهنجاری پیشرفتهٔ آسیب بینایی توسط حالت هتروزیگوتی دوگانه برای جهش‌هایی در دو ژن غیرمرتبط به‌نام‌های *ROM1* و **پری‌فرین**[4]، که هر دو پروتئین‌هایی را ایجاد می‌کنند که درگیرنده‌های نوری حضور دارند، ایجاد می‌شود. افرادی که تنها یکی از این جهش‌ها را دارند، مبتلا نیستند. یک مثال مشابه سندرم اوشر با توارث مغلوب است که در آن التهاب شبکیه به همراه نقص شنوایی حسی رخ داده است. در این زمینه می‌توان به بیماری ارثی آریتمی قلبی و کاردیومیوپاتی اشاره کرد که که توارث دای ژنتیک برای ایجاد فنوتیپ بیماری ضروری است و در نتیجه مشاوره ژنتیک را پیچیده می‌کند از دیگر مثال‌ها در این باره می‌توان به ناشنوایی ارثی، سندرم باردت بیدل و سندرم ژوبرت اشاره نمود. دیگر الگوهای وراثت که در دسته مندلی قرار ندارند شناسایی شده اند که پدیده نامعمول را توجیه می‌کنند.

پیش‌دستی

در برخی از صفات یا ناهنجاری‌های اتوزومی غالب (مانند دیستروفی میوتونیک) بیماری در فرزندان مبتلایان (نسل بعدی)

1. digenic inheritance
2. doulde heterozygotes
3. Retinitis Pigmentosa
4. Peripherin

در سنین پایین‌تر و یا با شدت بیشتری نسبت به والدین رخ می‌دهد. این پدیده **پیش‌دستی** یا از **پیش‌افتادگی**[1] خوانده می‌شود. سابقاً عقیده بر این بود که این اثر به‌علت شیوه‌ای جمع آوری نمونه‌ها از خانواده‌ها ایجاد شده باشد این مسئله مورد بحث می‌باشد که علت ایجاد خطا در بررسی‌ها آن است که افرادی که در سنین کمتر و با شدت بیشتری بیماری را نشان می‌دهند سریعتر مورد شناسایی قرار می‌گیرند و افرادی که بیماری را با شدت کمتری مبتلا می‌شوند مایل به بچه دار شدن هستند است. به‌علاوه تصور می‌شود که مشاهده‌کننده تنها به ارزیابی پروباندهای مبتلا اقدام نموده است و بسیاری از افرادی را که درحال حاضر بیمار نیستند و ممکن است بیماری را در سالهای بعدی زندگی خود بروز دهند.

به هر حال پدیده پیش دستی یا Anticipation نشان داده شده است که یک واقعین بیولوژیک می‌باشد که به دنبال توسعه تکرارهای سه تایی DNA ایجاد شده است. تکرار زیاد توالی سه‌تایی CTG در انتهای 3' ترجمه نشده در ژن دیستروفی عضلانی که اغلب در میوز مادری روی می‌دهد، به‌نظر می‌رسد می‌تواند توضیحی برای نوع شدیدی از دیستروفی عضلانی باشد که فقط زمانی رخ می‌دهد که ژن از مادر منتقل شده باشد (شکل ۱۹-۶). سندرم X شکننده (تکرارهای CGG فصل ۱۷) رفتار مشابهی دارد و ناپایداری به دلیل افزایش تکراری منتقل شده از میوز مادری است.

تکرار مشابهی برای توالی سه‌تایی CAG در انتهای 5' ژن بیماری هانتینگتون در میوز پدری وجود دارد که خطر بروز بیماری هانتینگتون را در نوجوانی (شکل ۲۰-۶)، برای افرادی که این ژن توسط پدر به آنها منتقل شده است افزایش می‌دهد. آتاکسی مغزی- نخاعی-[2] مثال دیگری می‌باشد.

موزائیسم

موزائیسم پدیده‌ای است که طی آن یک فرد یا یک بافت خاص از بدن، به‌علت یک اشتباه در میتوز، در هر مرحله‌ای پس از لقاح، دارای بیش از یک نوع دودمان سلولی می‌باشد. **موزائیسم** (فصل ۳) در سلول‌های سوماتیک یا جنسی می‌تواند توجیهی برای الگوهای غیرمعمول وراثت و یا صفات فنوتیپی خاص در افراد مبتلا باشد.

موزائیسم در سلول‌های سوماتیک

موزائیسم سوماتیک زمانی پیشنهاد می‌شود که شدت یک ناهنجاری تک‌ژنی در یک فرد کمتر از معمول باشد و یا به بخش خاصی از بدن محدود شود برای مثال: نوروفیبروماتوز نوع I (فصل ۱۹). بسته به زمان رخداد جهش در خلال مرحله نمو و تکوین زیستی، این جهش ممکن است با بیان کامل به نسل بعدی انتقال‌یافته و یا اساساً منتقل نشود. این امر وابسته به این مطلب است که آیا جهش در تمام سلول‌ها یا برخی از دودمان‌های زایشی حضور دارد یا نه.

موزائیسم گنادی (جنسی)[3]

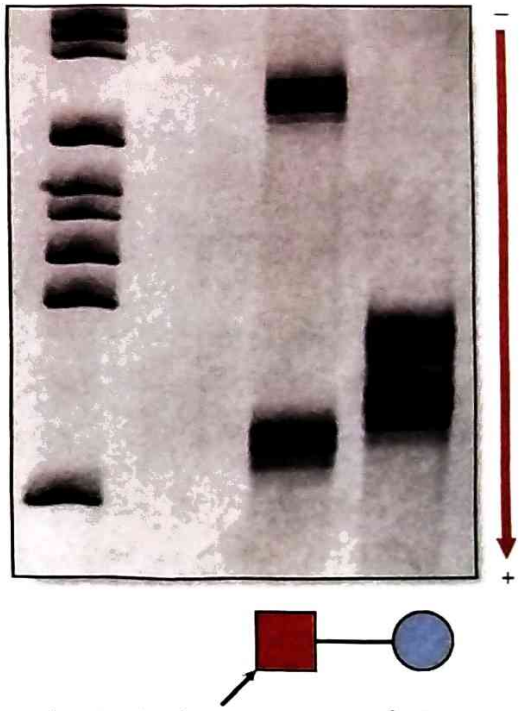
در خانواده‌هایی با ناهنجاری‌های غالب اتوزومی (مانند آکوندروپلازی و استئوژنز ایمپرفکتا) و ناهنجاری‌های مغلوب وابسته به X (مانند دیستروفی عضلانی دوشن و هموفیلی) گزارش‌های زیادی در مورد این مطلب وجود دارد که والدین آنها به لحاظ فنوتیپی و همچنین از لحاظ نتایج بررسی‌ها و آزمون‌های ژنتیکی، طبیعی هستند اما بیش از یک فرزند از این خانواده‌ها دچار بیماری شده است. پرطرفدارترین تفسیر برای این مشاهده، رخداد موزائیسم گنادی در یکی از والدین می‌باشد. بدین معنی که جهش در نسبتی از سلول‌های گنادی وجود دارد. مثال دقیق از این پدیده به واسطه جهش در ژن کلاژن، مشخص شد. این ژن مسئول اوستئوژنز ایمپرفکتا در تعدادی از اسپرم‌های منفرد متعلق به پدری طبیعی از نظر بالینی است که از همسرانی متفاوت، دارای دو فرزند مبتلا بود. به هنگام پیش‌بینی خطرهای بازگشت بیماری، در هنگام انجام مشاورهٔ ژنتیکی، درنظر داشتن پدیدهٔ موزائیسم سلول زایشی (گنادی) برای وقوع جهش‌های جدید غالب اتوزومی و جهش‌های مغلوب وابسته به X، حائز اهمیت است.

دایزومی تک‌والدی

به‌طور معمول، یک فرد، یکی از جفت کروموزوم‌های همولوگ (همساخت) خود را از یکی از والدینش به ارث می‌برد (فصل ۳). طی دههٔ اخیر به کمک پیشرفت‌های فن‌آوری DNA، نشان داده شده است که برخی از افراد، هر دو کروموزوم همساخت مربوط به یک جفت کروموزوم خود را، تنها از یکی از والدین خود به ارث می‌برند. نام این پدیده **دایزومی تک‌والدی**[4] (UPD)می‌باشد.

1. Anticipation
2. inherted spinocere bellar ataxia
3. Gonadal mosaicism
4. Uniparental disomy

شکل ۱۹-۶ نوزاد متولد شده دارای هیپوتونی شدید که علت آن دیستروفی میوتونی می‌باشد که از طریق مادر به ارث رسیده است و به دستگاه ونتیلاتور احتیاج دارد.



شکل ۲۰-۶ رنگ آمیزی نیترات نقره در یک ژل دناتوره کننده ۵% از محصولات PCR مرتبط با تکرارهای سه تایی CAG در انتهای ترجمه نشونده ۵ ژن بیماری هانتیگتون از مرد مبتلا و همسرش. این خانم دارای دو تکرار با اندازه مشابه در طیف طبیعی ۲۰ تا ۲۴ کپی ومرد دارای یک تکرار سه تایی با اندازه طبیعی ۱۸ کپی و یک تکرار افزایش یافته ۴۴ کپی می‌باشد. نوارهای موجود در چاهک سمت چپ، مارکر استاندارد برای تعیین اندازه تکرار CAG هستند.

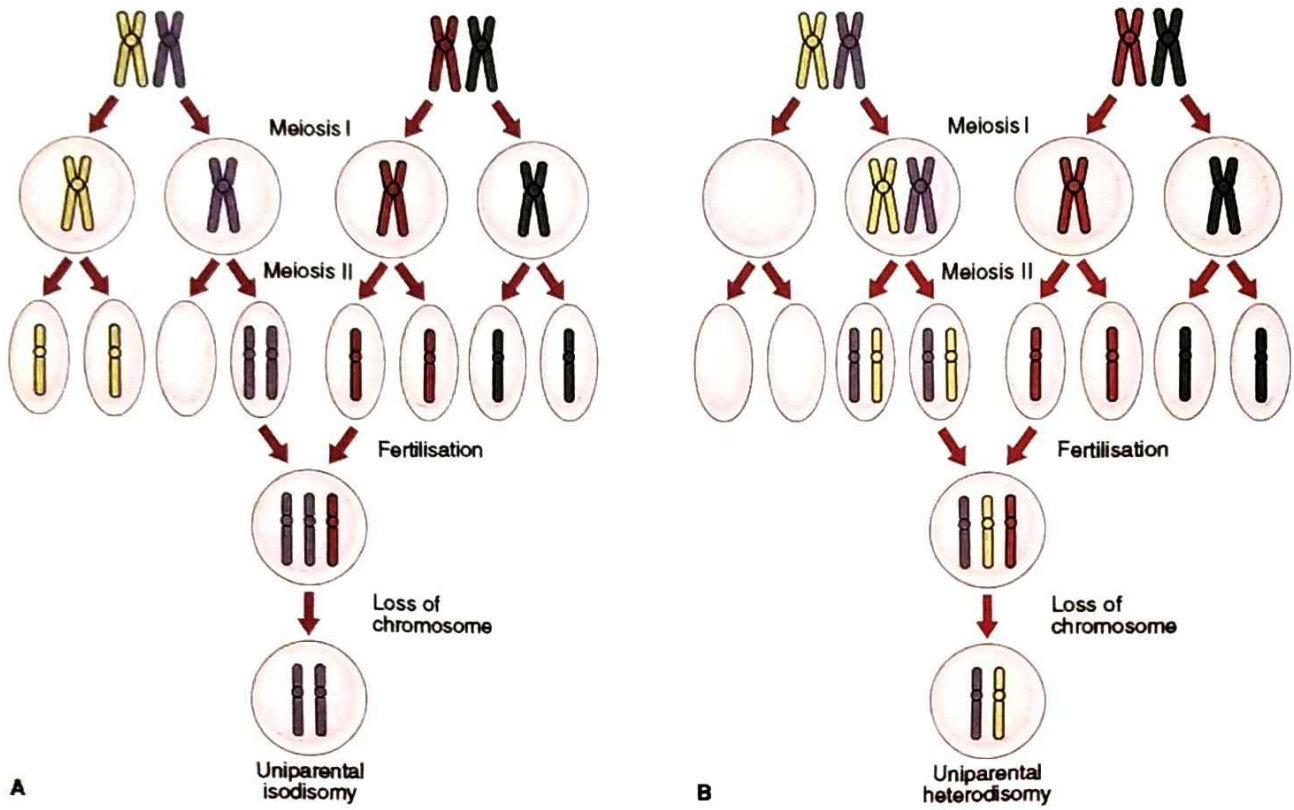
چنانچه فردی به‌علت وقوع یک خطا در میوز II(فصل ۳)، از یک والد خود، دو نسخه از کروموزوم همساخت یکسان را به ارث ببرد، نام این رخداد **ایزودایزومی تک‌والدی**[1] خواهد بود (شکل ۲۱-۶). با وجود این، چنانچه فردی دو کروموزوم همولوگ متفاوت را از طریق یک خطا در میوز I (فصل ۳) به ارث ببرد به این پدیده را اصطلاحاً **هترودایزومی تک‌والدی**[2] می‌گویند. در مورد هر دو مثال بالا، تصور بر آن است که محصول بارداری در ابتدا به‌صورت تری‌زومیک (سه‌تایی) بوده است که با از دست رفتن اولیهٔ یک کروموزوم، به حالت دایزومی طبیعی تبدیل می‌شود. یک سوم از این نوع از دست رفتن‌های کروموزومی، اگر با فراوانی یکسانی رخ دهند، منجر به پدیدهٔ دایزومی تک‌والدی می‌شوند. در شیوه‌ای دیگر فرض شده است که دایزومی تک‌والدی می‌تواند به‌عنوان نتیجه‌ای از یک گامت متعلق به والدی که فاقد یک کروموزوم همساخت ویژه است، باشد. پدیده‌ای که به‌نام **نولی‌زومیک**[3] خوانده می‌شود به این شکل که گامت نولی‌زومیک با لقاح با گامتی که به‌علت خطای جداشدگی شانسی نوع دوم در میوز دایزومیک شده، از این وضعیت رهایی یابد.

به کمک استفاده از فنون UPD، نشان داده شده است که اثرات دایزومی تک‌والدی در پدری مبتلا به هموفیلی که دارای پسری مبتلا است و نیز کودکی مبتلا به فیبروز کیستیک که فرزند زوجی است که دارای مادری حامل برای این بیماری است (با آزمایش تعیین پدر بودگی)، مشاهده می‌شود. دایزومی پدری تک‌والدی برای کروموزوم ۱۵ نیز در نسبتی از موارد سندرم نادر رشد بیش از حد[4] که معروف به سندرم پرادر ویلی است، نشان داده شده است دیزومی تک والدی پدری در کروموزوم ۱۱ باعث ایجاد سندرم Beckwith- wiedemann می‌شود.

نقش‌گذاری ژنومی[5]

نقش‌گذاری ژنومی پدیده‌ای **اپی‌ژنتیک** است (به فصل ۹ رجوع شود). بحث اپی‌ژنتیک و نقش‌گذاری توسط توماس مورگان و همکارانش ارائه شده و صحبت در مورد آنها از این فصل شروع می‌شود. اگرچه در ابتدا عقیده برآن برد که ژن‌های واقع در کروموزوم‌های همساخت، به‌طور یکسان بیان می‌شوند اما امروزه مشخص شده است که بسته به این‌که ژن‌ها از پدر به ارث رسیده باشند یا از مادر، ویژگی‌های بالینی متفاوتی حاصل

1. Uniparental isodisomy
2. uniparentral heterodisong
3. nullisomic
4. over growth
5. Genomic Imprinting



شکل ۲۱-۶ مکانیسم ایجاد دیزومی تک والدی. A.ایزودیزومی تک والدی به واسطه لقاح یک گامت دیزومی که به دلیل عدم تفکیک صحیح در میوز II ایجاد شده و با یک گامت منوزومی و حذف یک کروموزوم والدی ایجاد شده و فقط یک جفت همولوگ به زیگوت منتقل شده است. B. هترودیزومی تک والدی. در اینحالت به دنبال لقاح گامتهای دیزومیک که به دلیل عدم تفکیک صحیح در میوز I ایجاد شده اند با گامت منوزومی و سپس حذف کروموزوم والدی ایجاد شده در این حالت فقط یک جفت همولوگ به زیگوت منتقل شده است.

می‌شود. این اثرِ خاستگاه والدی، نقش‌گذاری ژنومی نام دارد و عقیده بر آن است که مکانیسم اصلی آن متیله شدن *DNA* است که توسط این مکانیسم بیان ژن‌ها دچار تغییر و تعدیل می‌شود. بنابراین به‌نظر می‌رسد که فرآیند متیله شدن، علامت به‌کار رفته در ردیف‌های DNAی مشخص، در گذر آنها در خلال گامتوژنز (گامت‌زایی) است. البته تنها نسبت اندکی از ژنوم انسان در معرض این فرآیند قرار می‌گیرد. بیان آلل‌های مختلف (پدری و یا مادری) ممکن است به‌صورت اتفاقی، در همهٔ سلول‌های بدنی (سوماتیک) و یا در بافت‌های مخصوص صورت پذیرد و یا در مراحل نمو رخ دهد. تا اینجا در حدود ۸۰ ژن انسانی پدیدهٔ نقش‌گذاری ژنومی شناخته شده‌اند و همچنین مناطق درگیر با متیلاسیون‌های مختلف[1] شناخته شده‌اند. این DMRها شامل مناطق کنترل نقش‌گذاری ژنومی[2] (ICRs) هستند که بیان ژن ناحیهٔ نقش‌گذاری شده را کنترل می‌نمایند.

شواهد و نشانه‌های مربوط به نقش‌گذاری ژنومی در ۲ سندرم بدریختی شناخته شده، مشاهده شده است. که شامل سندرم‌های پرادر ویلی و آنجلمن (کروموزوم 15q) و سندرم Bechwith-Wie و Russell-Silver (کروموزوم 11p) می‌باشد. مکانیسم‌هایی که باعث این بیماری‌ها می‌شوند، اگر چه پیچیده‌اند، اما اطلاعات بیشتری دربارهٔ نقش‌گذاری ژنومی ارائه می‌دهند و بنابراین هم‌اکنون با کمی جزئیات مورد بررسی قرار می‌گیرند.

سندرم پرادر- ویلی (PWS)

سندرم پرادر-ویلی (فصل ۱۸) تقریباً یک در هر ۲۰۰۰۰ تولد رخ می‌دهد و به‌وسیلهٔ مشخصاتی مثل قامت کوتاه، چاقی، هیپوگونادیسم (کم‌کاری غدد جنسی) و مشکل در فرآیند یادگیری مشخص می‌شود (شکل ۲۲-۶). تقریباً حدود ۶۰-۵۰% از افراد واجد سندرم پرادر-ویلی دارای یک حذف در بخش ابتدایی بازوی بلند کروموزوم شمارهٔ ۱۵ در موقعیت ۱۱q۱۵-۱۳q۱۵می‌باشند که تقریباً دارای طولی حدود ۲ مگاباز و در موقعیت می‌باشد که توسط روش‌های سیتوژنتیکی متداول آشکار می‌شود. در حدود ۱۵% دیگر، می‌توان یک حذف زیرمیکروسکوپی را با روش‌های FISH (هیبریداسیون فلوروسانس در محل فصل ۳) و یا به کمک روش‌های مولکولی، مشخص کرد. تجزیه و تحلیل DNA نشان داده است که کروموزوم حذف شده تقریباً همیشه همولوگ به

1. Differentially methylated regions
2. Imprinting control regions

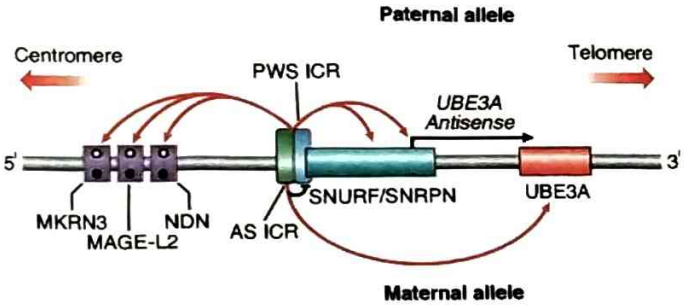
ارث رسیده پدری است. از ۲۵ تا ۳۰% افراد دارای سندرم پرادر- ویلی، بیشتر آنها که فاقد حذف کروموزومی هستند دچار دایزومی تک‌والدی مادری هستند. این رخداد از نظر کارکردی، معادل یک حذف در کروموزوم ۱۵ مشتق شده از پدر است.

امروزه مشخص شده است که فقط آلل به ارث رسیدهٔ پدری در این منطقهٔ بحرانی از 15q11-q13، بیان می‌شود. تشکیلات مولکولی این بخش در شکل ۲۳-۶ نشان داده شده است. PWS یک ناهنجاری چندژنی است و در حالت طبیعی، پلی‌پپتید N ریبونوکلئوپروتئین هسته‌ای کوچک (*SNRPN*) و ژن‌های مجاور (و غیره) از الل بیان می‌شود. بیان تحت کنترل یک ICR ویژه است. آنالیز DNAی مبتلایان به PWS و حذف‌های زیرمیکروسکوپی گوناگون، مشخص نموده است که ICR قطعه‌ای در حدود است که ما بین اگزون اول و پروموتری از *SNURF* و نزدیک چهارچوب خواندن *SNURF* قرار دارد. 3' انتهایی ICR برای بیان ژن‌های ویژهٔ پدری، و همچنین رونویسی بخش طویلی از *SNURF/SNRPN* مورد نیاز است. ژن‌های بیان شدهٔ مادری دارای متیلاسیون‌های متفاوتی نیستند، اما آنها در آلل پدری خاموش شده هستند. شاید توسط یک RNA آنتی‌سنس، از روی *SNURF/SNRPN* ساخته شده باشند. در سلول‌های طبیعی انتهای 5' ICR، برای بیان مادری مورد نیاز است و مبتلا شدن به سندرم آنجلمن نیازمند به متیله شدن یک آلل مادری است.

سندرم آنجلمن

سندرم آنجلمن تقریبا ۱در هر ۱۵۰۰۰ تولد رخ می‌دهد و با صرع، مشکلات شدید یادگیری، راه رفتن نامتعادل ویا آتاکسیک و رفتار شاد مشخص می‌شود (شکل ۲۴-۶). حدودا ۷۰% افراد مبتلا به سندرم آنجلمن دارای یک حذف بینابینی در ناحیه‌کروموزوم ۱۵۱۳-q۱۱ هستند که در سندرم پرادر- ویلی نیز دخیل می‌باشد اما این مورد، بر روی همولوگ ناشی از مادر رخ داده است. ۵% دیگراز افراد مبتلا به سندرم آنجلمن، می‌تواند نشان‌دهندهٔ دیزومی تک‌والدی پدری باشد. برخلاف PWS ، علائم سندرم آنجلمن (AS) ازحذف یک ژن منفرد یعنی *UBE3A* ناشی شده است. در حدود ۱۰% افراد AS، جهش‌هایی در ژن *UBE3A* دارند که این ژن یکی از ژن‌های لیگاز یوبی کوئیتینه کننده می‌باشد، به‌نظر می‌رسد این ژن در کروموزوم ۱۵ مادری در مغز بیان می‌شوند. این‌که چگونه وقوع جهش در *UBE3A* منجر به علائم موجود در افراد مبتلا به سندرم آنجلمن می‌شود، واضح نیست. اما یوبی کوئیتیناسیون می‌تواند منجر به تخریب

شکل ۲۲-۶ دختر بچه مبتلا به پرادرویلی



شکل ۲۳-۶ سازمان دهی مولکولی در جایگاه 15q11-13. سندرم پرادرویلی و انجلمن. ناحیه کنترل ایمپرینتینگ یا حک گذاری (ICR) برای این لکوس دو جزء دارد. ناحیه تلومری اغلب برای ICR پرادرویلی فعالیت می‌کند و محتوی پرومونر ژنهای SNRPN/SNURF می‌باشد. SNRPN/SNURF چندین رونوشت بلند پیچیده را تولید می‌کند که اعتقاد بر این است که یکی از آنها یک RNA آنتی سنس مهار کننده برای ژن UBE3A می‌باشد. ICR نزدیک به سانترومر به عنوان ICR انجلمن برای ژن UBE3A فعالیت می‌کند. UBE3A تنها ژنی است که از سمت مادر بیان شده و در انجلمن دچار حذف می‌شود. ICR انجلمن سبب مهار ICR پرادرویلی بر روی آلل مادری می‌شود و ICR پرادرویلی بر روی بالادست ژنهای MAGEL2، MKRN3 و NDN اثر گذاشته که بر روی آلل پدری غیر متیله (با دایره سفید مشخص شده م) و در آلل مادری متیله (با دایره پررنگ مشخص شده م) می‌باشد.

شکل ۲۴-۶ A,B دو کودک مبتلا به سندرم انجلمن هستند. C. مر بالغ مبتلا به سندرم انجلمن

پروتئین‌هادر سیستم عصبی مرکزی شود که در طی تکوین نقش دارد. در سلول‌های هیپوکامپ و سلول‌های پورکینز در مخچه *UBE3A* بیشترین میزان بیان را دارد. *UBE3A* تحت کنترل *AS ICR* است (شکل ۲۳-۶) از طریق آنالیز بیماران مبتلا به سندرم آنجلمن که دارای ریزحذف‌های متفاوتی بوده اند مقداری بالادست SNUPF/SNRPN نقشه برداری شده است.

حدود ۲% از مبتلایان به PWS و تقریباً حدود ۵% از افراد مبتلا به AS، دارای ناهنجاری‌هایی در ICR هستند، این بیماران فنوتیپ خفیفی را نشان می‌دهند. بیماران در گروه آخر برخلاف ۳ گروه دیگر دارای خطر عود مجدد می‌باشند. در مورد AS، اگر مادر، حامل جهش مشابه فرزند خود باشد، خطر عود مجدد ۵۰% می‌باشد. اما حتی اگر نتیجه آزمایش منفی باشد، احتمال عود مجددقابل توجهی برای موزائیسم گنادی وجود دارد.

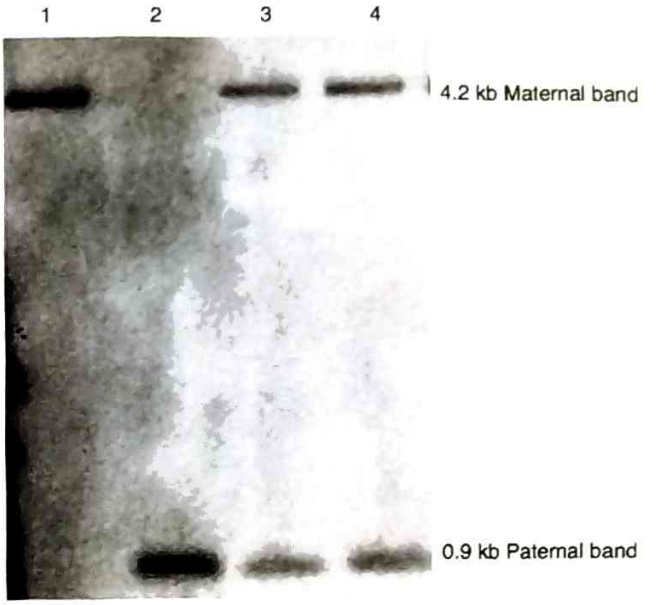
خانواده‌های نادری گزارش شده‌اند که جابه جایی، در بخش پروکسیمال بازوی بلند کروموزوم ۱۵ به ارث رسیده است. بر مبنای اینکه جابه‌جایی توسط پدر و یا مادر به فرزند انتقال یابد، فرزندان مبتلا در یک خانواده، دچار سندرم پرادر-ویلی و یا سندرم آنجلمن خواهند بود، تقریباً در ۱۰% موارد AS، علت نقص مولکولی ناشناخته است؛ اما ممکن است برخی از موارد که ادعا می‌شود آنجلمن هستند دارای تشخیص متفاوت می‌باشند هرچند که از نظر فنوتیپی مشابه آنجلمن هستند. در بسیاری از آزمایشگاه‌ها از یک آزمایش ساده DNAبرای تشخیص AS و PWS،بر اساس ویژگی‌های متفاوت متیلاسیون DNA در محل q۱۳-۱۵q۱۱ استفاده می‌شود و جایگزین انالیز ساترن بلات شده است (شکل ۲۵-۶).

سندرم بک‌ویت-ویدمن

BWS[1] یک وضعیت هتروژنی بالینی می‌باشد که مشخصهٔ اصلی آن، رشد بیش از حد است. اولین گزارش در این زمینه در سال ۱۹۶۴-۱۹۶۳ ارائه شد. مشخصه‌های اصلی آن ماکروزومیا[2] (افزایش رشد پیش از تولد و یا پس از تولد)، ماکروگلوسیا (زبان بزرگ)، نقص در دیوارهٔ شکمی (-فتق نافی-diastasis recti) و هایپوگلایسمی نوزادی می‌باشد (شکل ۲۶-۶). شاید «نیمه پرسلولی[3]» وجود داشته باشد. بعلاوه بزرگ شدن غیرعادی احشایی[4]، نارسایی‌های کلیوی، ناهنجاری‌های گوشی (لوب قدامی لاله گوش دچار فرو رفتگی می‌شود و ایجاد حفره مارپیچی خلفی) و شکاف کام و بسیاری از تومورهای جنینی (خصوصاً تومور ویلمز wilm's) می‌تواند وجود داشته باشد.

BWS تا اندازه‌ای در ژنتیک پزشکی مشهور می‌باشد زیرا چندین مکانیسم مولکولی متفاوت و پیچیده در آن وجود دارد. نقش‌گذاری ژنومی، موزائیسم سوماتیکی و ژن‌های چندگانه که همگی در درون یک ناحیهٔ 1-Mb (یک مگابازی) در کروموزوم 11p15 قرار گرفته‌اند در این پدیده درگیرند (شکل ۲۷-۶). در درون این منطقه، دو دمین نقش‌گذاری شدهٔ که به طور مستقل تنظیم می‌شوند واقع شده‌اند. نواحی نزدیک تلومر (ناحیهٔ متیله شدهٔ متفاوت ۱ [DMR1] که تحت کنترل ICR1 است) دارای *IGF2* بیان شده از سمت پدر (فاکتور رشد انسولین ۲) و *H19* بیان شده از سمت مادر است. قلمرو نقش‌گذاری شده نزدیک

1. BWS = Beckwith-Wiedemann
2. macrosomia
3. Hemihyperplasia
4. visceromegoly



شکل ۲۵-۶ تکنیک ساترن بلات جهت شناسایی متیلاسیون .SNRPN DNA توسط آنزیم XbaI و NotI بریده شده است. و پروب KB۱۷ با جزایر غنی از CpG در اگزون ۱ SNRPN هیبرید می‌شود. بیمار ۱ دارای سندرم پرادرویلی، بیمار ۲ دارای سندرم آنجلمن و نمونه‌های ۳، ۴ بیمار نیستند

سانترومری[1] (DMR2، تحت کنترل ICR2) دارای *KCNQ1* (که سابقاً با عنوان *KvLQT1* شناخته می‌شد) و ژن‌های *CDKNIC* است که از سمت مادر بیان می‌شود و رونوشت آنتی‌سنس، *KCNQ10T1* که از سمت پدر بیان می‌شود و پروموتر آن درون ژن *KCNQ1* قرار گرفته است.

گسیختگی در تنظیم طبیعی متیلاسیون، می‌تواند باعث بیان ژن با میزان تغییر یافته و در نتیجه، علائمی از BWS شود. درناحیه DMR1 افزایش متیلاسیون الل مادری، منجر به فقدان بیان H19 و بیان دو اللی IGF2 می‌شود که در واقع دو نسخه از اپی‌ژنوتیپ پدری است و این حالت در بیش از ۷% موارد BWS رخ می‌دهد و معمولاً نیز به‌صورت اسپورادیک یا پراکنده رخ می‌دهد. در ناحیه DMR2، فقدان متیلاسیون منجر به دو نسخه از اپی‌ژنوتیپ پدری و کاهش در بیان ژن *CDKN1C* می‌شود؛ این مکانیسم ۶۰-۵۰ % موارد پتک گیر BWS را دربرمی‌گیرد. این احتمال وجود دارد که CDKN1C یک ژن مهارکنندهٔ رشد باشد و جهش‌های آن در ۱۰-۵ % موارد BWS یافت شده‌اند. در حدود ۱۵% از موارد BWS دارای علت خانوادگی می‌باشند و جهش *CDKN1C* در حدود نیمی از آنها مشاهده می‌شود. علاوه‌بر خطاهای نقش‌گذاری در DMR1 و DMR2، سایر مکانیسم‌هایی که شاید در مورد BWS رخ دهد شامل موارد

1. more centromeric

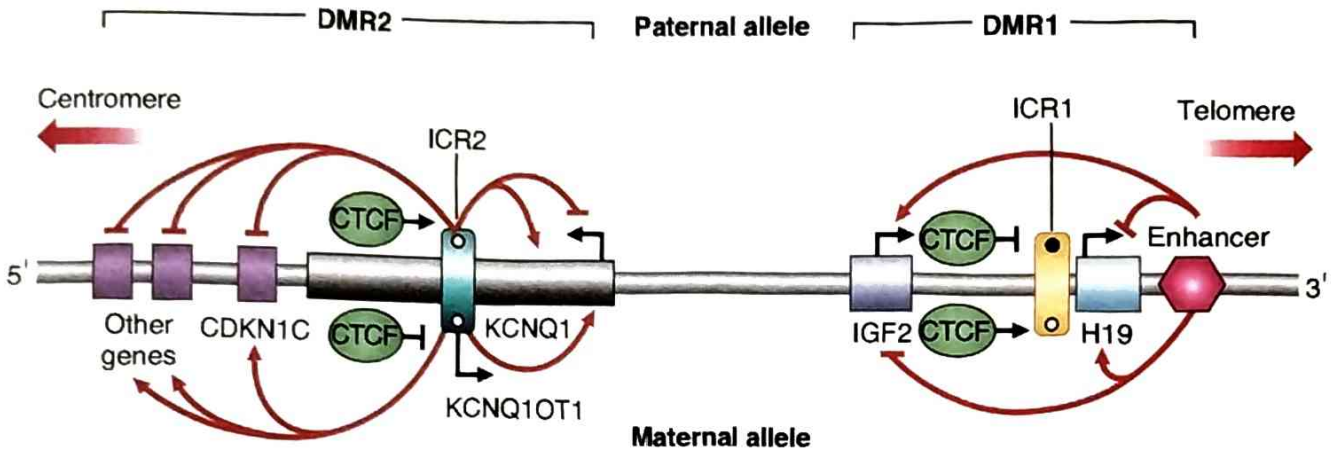
شکل ۲۶-۶- دختر مبتلا به سندرم بک ویت وید من به زبان بزرگ و فتق نافی آن توجه شود.

زیر است: ۱. مضاعف شدگی[2] کروموزوم 11p15.5 که از پدر به ارث رسیده است (این اولین علت شناخته شده جایگاه ژن BWS بود). ۲. دایزومی تک‌والدی پدری برای کروموزوم ۱۱-که عموما به شکل موزائیکی است و اغلب با هایپوگلایسمی دوران نوزادی و همی‌هایپرتروفی و با خطر بالایی (در حدود ۲۵%) برای تومورهای جنینی به‌خصوص تومور ویلمز[3] همراه می‌باشد ۳. ترانسلوکاسیون‌های متعادل به ارث رسیده مادری که حاوی بازآرایی‌های در جایگاه 11p15 است.

سندرم راسل سیلور[4] (RSS)

وضعیت این سندرم به خوبی شناخته شده است و ویژگی‌های آن متضاد و برعکس سندرم BWS می‌باشد و به‌وسیلهٔ مشخصه‌هایی مانند عقب‌ماندگی رشد در پیش و پس از تولد، مشخص می‌شود. اندازهٔ دور سر نسبتاً طبیعی است، صورت نسبتاً کوچک و مثلثی شکل می‌باشد که باعث حالت هیدروسفالی کاذب (تجمع کاذب آب در دور سر) می‌شود، همچنین ممکن

2. duplication
3. Wilm's Tumor
4. RSS = Russell-Silver



شکل ۲۷-۶ سازمان دهی مولکولی ساده شده در سندرم بک ویت وید من و راسل سیلور. این ناحیه محتوی دو دمن نشان گذاری شده به نام DMR1,DMR2 هستند که به طور مستقل تنظیم می‌شود. ناحیه کنترل ایمپرینتیگ یا حک گذاری (ICR) به طور متفاوتی متیله شده اند (نشان دهنده متیلاسیون و نشان دهنده متیله نشده است). فاکتور CTCF یا فاکتور متصل شونده به CCCTC به آلل غیر متیله در هر دو ICR وصل می‌شود. در DMR1 بر اساس یک تنظیم هماهنگ سبب می‌شود که IGF2 فقط از سمت پدر و آلل H19 فقط از سمت مادر بیان شود. در DMR2 بر اساس یک تنظیم هماهنگ ژنهای KCNQ1 و CDKN1C از سمت مادر و KCNQ1OT1 از سمت پدر بیان می‌شود (یک RNA غیر کد کننده که رونوشت آنتی سنس ژن KCNQ1 می‌باشد). فلش سیاه جهت رونویسی را مشخص می‌کند.

است بدن دارای حالت عدم تقارن باشد (شکل ۲۸-۶). عامل حدود ۱۰% موارد این بیماری، دایزومی تک‌والدی مادری می‌باشد. این امر مشخص کننده آن است که که کروموزوم مربوطه در معرض نقش‌گذاری می‌باشد. در مقام مقایسه، نتیجهٔ مضاعف سازی 11p15 پدری، سندرم BWS ایجاد کرده و سبب رشد بیش از حد خواهد شد و به دنبال دوپلیکاسیون مادری تاخیر در رشد رخ می‌دهد. تا پنجاه درصد موارد راسل سیلور به دلیل اختلال نقش گذاری در لکوس ۱۱P۱۵,۵ ایجاد می‌شود از آنجایی که هایپر متیلاسیون DMR1، باعث تنظیم بیان بیشتر *IGF2* و در نتیجه باعث رشد بیش از حد می‌شود، در حالی که هایپومتیلاسیون (کاهش در میزان متیلاسیون) *H19*، سبب تنظیم بیان کمتر *IGF2* را به‌دنبال دارد. به دلیل نتیج بیوشیمیایی و مولکولی، باعث می‌شود تا بیماران برخلاف بک ویت وید من دچار علائم RSS شوند. برخلاف BWS، هیچیک از موارد RSS در ارتباط با متیلاسیون DMR2 که نزدیک سانترومر است نمی‌باشد.

توارث میتوکندریایی

هر سلول حاوی هزاران نسخه از DNA میتوکندریایی می‌باشد که اکثراً در سلول‌هایی که به مقادیر بالای انرژی نیاز دارند برای مثال مغز و ماهیچه، یافت می‌شوند. میتوکندری و بنابراین DNA آن، تقریباً دارای وراثتی منحصراً مادری می‌باشند که از طریق اووسیت صورت می‌پذیرد (فصل ۳). DNA میتوکندریایی نسبت به DNA هسته‌ای، دارای میزان بالاتری موتاسیون خودبه‌خودی است در نتیجه، انباشت و تراکم موتاسیون‌های DNA میتوکندریایی عاملی برای ایجاد برخی اثرات سوماتیکی است که در پیری دیده شده است.

در انسان‌ها، وراثت سیتوپلاسمی یا میتوکندریایی، توضیح الگوی وراثتی مشاهده شده در تعدادی از اختلالات را میسر نموده است، اختلالات نادری که هم بر روی زنان و هم بر روی مردان اثر می‌گذارند، اما فقط از طریق افراد مؤنث انتقال پیدا می‌نمایند. این نوع وراثت اصطلاحاً توارث مادری و یا توارث مادر تباری[1] نامیده می‌شود (شکل ۲۹-۶).

تعدادی از اختلالات نادر با مجموعه‌ای از علائم میوپاتی و عصبی گاهی اوقات وضعیت‌هایی همچون کاردیومیوپاتی ریوی، اختلالات هدایتی، دیابت، ناشنوایی به‌علت موتاسیون در ژن‌های میتوکندریایی ایجاد می‌شوند (فصل ۱۸). از آنجا که نقش مهم میتوکندری، متابولیسم سلولی از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو است، پس این موضوع عجیب نیست که بسیاری از ارگان‌ها مثل سیستم عصبی مرکزی، ماهیچه‌های اسکلتی و قلب مستعد جهش در میتوکندری می‌باشند.

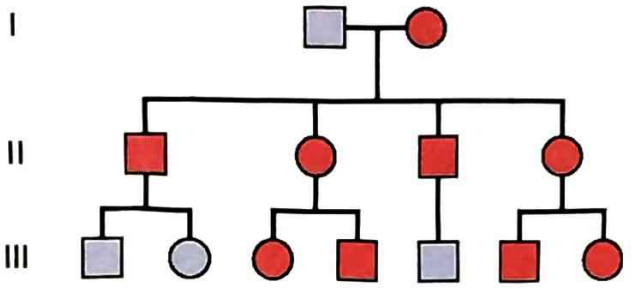
در بیشتر افراد، DNA میتوکندریایی از میتوکندری‌های مختلف، یکسان است. این وضعیت را هموپلاسمی [2] می‌نامند. چنانچه جهشی در DNA میتوکندریایی فرد رخ دهد، دو دسته

1. matrilineal
2. homoplasmy

شکل ۲۸-۶ دختر مبتلا به سندرم راسل سیلور. به پیشانی برآمده و صورت مثلثیو ظاهر هیدروسفالیک کاذب توجه شود

DNAی میتوکندریایی وجود خواهد داشت نام این حالت هتروپلاسمی[1] است. نسبت میتوکندری‌هایی که جهشی در DNA خود دارند، بین سلول‌ها و بافت‌ها متفاوت است و این حالت به همراه هتروژنی جهشی، می‌تواند توضیحی باشد برای شدت دامنهٔ فنوتیپی مشاهده شده در افرادی که تحت تأثیر اختلال ارثی میتوکندریایی واقع شده‌اند (شکل ۳۰-۶).

1. heteroplasmy

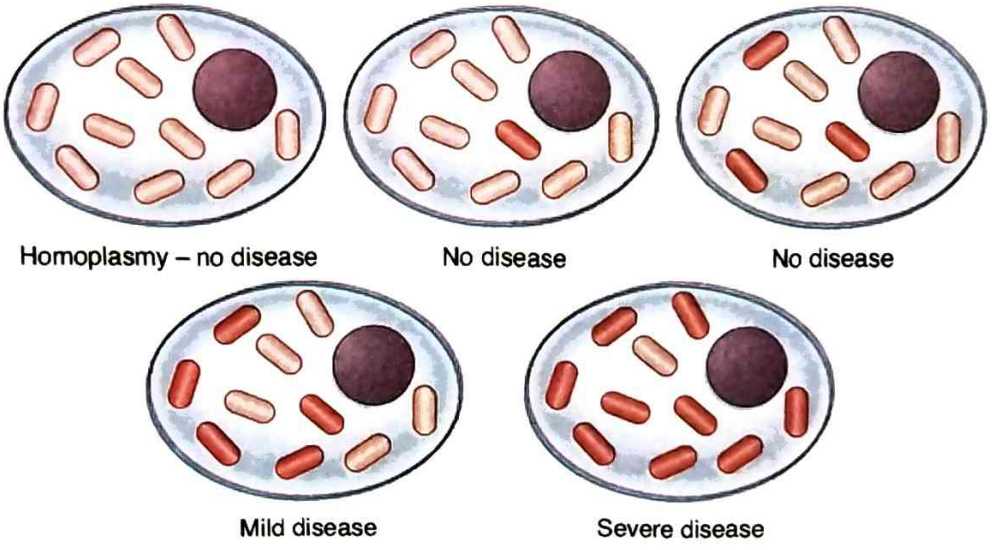


شکل ۲۹-۶ شجره خانوادگی همراه با توارث میتوکندریایی

در حالیکه توارث مادری برای اختلالاتی کارایی دارد که مستقیماً ناشی از موتاسیون در DNA میتوکندریایی است همچنین آگاهی از این مطلب اهمیت دارد که پروتئین‌های میتوکندریایی عمدتا توسط ژن‌های هسته‌ای کد می‌شوند وقوع جهش در این ژن‌ها می‌تواند تاثیر مخربی را در نحوهٔ عملکرد زنجیره‌ای تنفس داخل میتوکندری ایجاد نماید. مثال‌آن شامل موارد زیر است:

ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های در سیتوکروم C (COX)، برای مثال SURF1 که وراثت مغلوب اتوزومی دارد و ژن G4.5 (TAZ) که یک ژن وابسته به X و عامل بروز سندرم Barth در مردان است (فیبروالاستوز اندوکاردیال[2]) و میوپاتی میتوکندریایی با توارث غالب اتوزومی با حذف‌های متعدد در DNA میتوکندری شناسایی شده است که ممکن است به دلیل جهش در ژن POLG باشد. اگرچه ژن یا ژن‌های جهش‌یافته در این حالت هنوز ناشناخته‌اند. در فصل ۱۸ به اختلالات میتوکندریایی بیشتر پرداخته شده است.

2. endocardial fibroelastosis



شکل ۳۰-۶ اثرات پیش رونده هتروپلاسمی بر شدت علائم بالینی بیماری که به دلیل جهش در ژنوم میتوکندری ایجاد شده‌اند. میزان کم میتوکندری حاوی DNA جهش یافته توسط سلول به خوبی تحمل می‌شود ولی با افزایش تعداد میتوکندری حاوی DNA جهش یافته آستانه متفاوتی از نقص عملکرد سلولی و بافتی رخ خواهد داد.

مفاهیم بنیادی

۱- مطالعات خانوادگی اغلب برای تعیین الگوی وراثتی یک صفت یا ناهنجاری و ارائه نمودن مشاورهٔ ژنتیکی مناسب ضروری است. یک روش قراردادی مختصر و استاندارد جهت مستندسازی شجره‌نامهٔ مربوط به تاریخچهٔ خانوادگی وجود دارد.

۲- براساس وراثت مندلی یا تک‌ژنی، ناهنجاری‌ها با پنج روش به ارث می‌رسند: اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، وابسته به X غالب، وابسته به X مغلوب و وراثت وابسته به Y.

۳- آلل‌های اتوزومی غالب، در حالت هتروزیگوت خود را نشان می‌دهند و معمولاً به نسل آینده منتقل می‌شوند اما گاهی اوقات به عنوان یک موتاسیون جدید رخ می‌دهند. اینها معمولاً به‌صورت یکسان در هر دو جنس مرد و زن اتفاق می‌افتد. در هر کدام از فرزندان یک والد با ژن اتوزومی غالب، احتمال به ارث رسیدن آنها از والدین یک‌دوم است. آلل‌های اتوزومی غالب می‌توانند نفوذپذیری کاهش‌یافته، بیان متغیر و محدودیت جنسی را از خود به نمایش گذارند.

۴- اختلالات اتوزومی مغلوب فقط در حالت هموزیگوت غالب می‌باشند و معمولاً در یک خویشاوندی برادر- خواهری در خانواده، به وقوع می‌پیوندند و در هر دو جنس (زن و مرد) به‌صورت یکسان بروز می‌یابند. فرزندانی که دارای والدینی هتروزیگوت برای این آلل‌های اتوزومی مغلوب باشند، با احتمال یک‌چهارم برای این آلل‌ها هموزیگوت هستند. اگر یک آلل مغلوب دارای شیوع کمتری باشد، احتمال آن‌که والدین یک فرد هموزیگوت، باهم خویشاوند باشند بیشتر است.

۵- آلل‌های مغلوب وابسته به X معمولاً فقط در مردان غالب هستند. فرزندان زنانی که برای آلل مغلوب وابسته به X هتروزیگوت هستند، به احتمال یک‌دوم آلل‌ها را از مادر خود به ارث می‌برند. دخترانی که پدران آنها دارای یک آلل مغلوب وابسته به X هستند، حاملان اجباری‌اند. اما پسران نمی‌توانند این آلل را به ارث ببرند. افراد مؤنث به ندرت یک صفت مغلوب وابسته به X را نشان می‌دهند. دلایل این رخداد متعدد و مشتمل بر موارد زیر است: برای آلل هموزیگوت هستند. دارای یک کروموزوم X منفرد هستند. یا هتروزیگوتی با ویژگی اریب و ضربدری هستند و یا دارای ویژگی غیرفعال‌سازی غیرتصادفی برای کروموزوم X هستند.

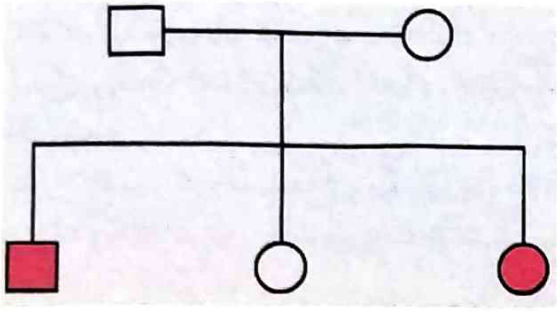
۶- تعداد اندکی ناهنجاری با الگوی وراثتی غالب وابسته به X مشاهده شده است. در این الگوی وراثتی افراد مذکر همی‌زیگوت در مقایسه با افراد مؤنث هتروزیگوت بیماری را با شدت بیشتری نمایش می‌دهند.

۷- نشان ویژگی‌های غیرمعمول و نادر در الگوهای وراثتی تک‌ژنی می‌توانند توسط پدیده‌هایی مثل هتروژنی ژنتیکی، موزائیسم، وقوع قبل از مو

سناریو بالینی ۱

کودکان مبتلا مشکلات مشابهی دارند (به عنوان مثال، فنوتیپ)، اما تشخیص مشخص نیست. این یک سناریوی رایج هنگام ارزیابی بیماران و خانواده‌ها از نظر ناتوانی یادگیری است، که گاهی دارای ویژگی‌های بدشکلی یا مشکلات عصبی مانند صرع می باشند.

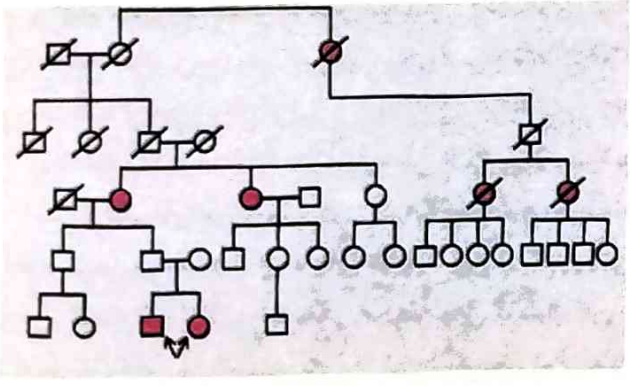
تمرین: الگوهای مختلف توراث و مکانیسم هایی را که می تواند فنوتیپ را در این خواهر و برادر توضیح دهد فهرست کنید.



سناریو بالینی ۲

در این شجره نامه گسترده، دو خواهر و برادر نشان داده شده با پیکان با بلوغ زودهنگام توسط متخصص اطفال تشخیص داده شدند. مادربزرگ پدری و خواهرش به ترتیب در ۷۱/۲ و ۸۱/۲ سالگی به قاعدگی رسیدند و قد نسبتاً کوتاهی داشتند. در مشاوره بعدی، سابقه خانوادگی گسترده تر کوتاهی قد خفیف و قاعدگی زودرس مشخص شد.

تمرین: کدام الگو(های) توارث می تواند سابقه خانوادگی را توضیح دهد؟



نکات بیشتر بدانیم فصل ۶ امری نکاتی از استراخان

- تکنیک‌های شناسایی اختلالات نقش گذاری

درصورتیکه حذف بزرگ باشد با کاریوتایپ تشخیص می‌دهند در مورد ریز حذفها از تکنیک FISH با پروب اختصاصی لکوس در ناحیه مورد نظر تشخیص می‌دهند. در صورت دیزومی تک والدی از روشهای MS-MLPA و SNP-ARRAY استفاده می‌شود.

- قدرت تفکیک FISH :

FISH اینترفـــازی چند کیلو باز اســـت، Fiber FISH حدودا ۵۰۰ کیلوباز می‌باشد و FISH پرومتافازی ۱MB و FISH متافازی چند مگاباز است.

بـــا FISH دو رنگ و ســـتفاده از پروبهـــای ویژه لکوس در ژنهای BCR و ABL می‌توان جابجایی BCR-ABL را در CML تشخیص داد

از FISH چند رنگ یا M-FISH یا SKY می‌توان برای تهیه کاریوتایپ رنگی انســـانی استفاده کرد. این روش جهت تشخیص نوآرایی ها و مواد کروموزومی اضافی اســـت اما اختلالات درون کروموزومی را تشخیص نمی دهد.

FISH با پروب رنگی کروموزومی و پروب‌های ویژه لکوس و یا M-FISH می‌تواند جهت شناســـایی منشا مواد کروموزومی اضافی استفاده شود.

از FISH چند رنگ جهت تشـــخیص ناهنجاری‌های عددی و برخی از اختلالات ساختاری خاص در جنین استفاده می‌شود و از این روش جهت تعیین جنسیت و تشخیص آنیوپلوئیدی استفاده می‌گردد.

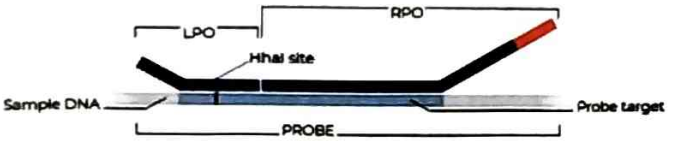
FISH معکوس جهت شناســـایی منشـــا مواد ناشناخته بکار می‌رود مانند کروموزوم مارکر

- PRINS: Primed in situ labeling همان PCR روی اســـلاید است. پرایمرهای مورد نظر روی یک اسلاید هیبرید می‌شوند و ســـپس در معرض چرخه‌های دناتوراسیون و رناتوراسیون قرار گرفته تا نوکلئوتید نشـــادار به آنها متصل گردد از کاربرد مفید این روش آن اســـت که بین هیبریداســـیون توالی‌های آلفاستلایت کروموزوم ۱۳ و ۲۱ می‌تواند تفاوت قائل شود.
- آرایه مبتنی بر پلی مرفیســـم تک نوکلئوتیدی یا SNP array: در مقایســـه با aCGH آرایه SNP، مســـتقیما نمونه بیمار را با نمونه کنترل مقایسه نمی کند و دوز بیمار در هر لکوس خاص با پایگاه داده مقایســـه می‌شـــود. با این روش همانند aCGH حذف و مضاعف شدگی ژنوم به وضوح قابل تشخیص است. باSNP array تغییرات بازی DNA قابل تشخیص است.

ترکیبـــی از SNPهای چند گانه می‌توانـــد مناطق با فقدان هتروزیگوســـیتی که ممکن است به دلیل ایزودیزومی تک والدی باشد را شناسایی کند.

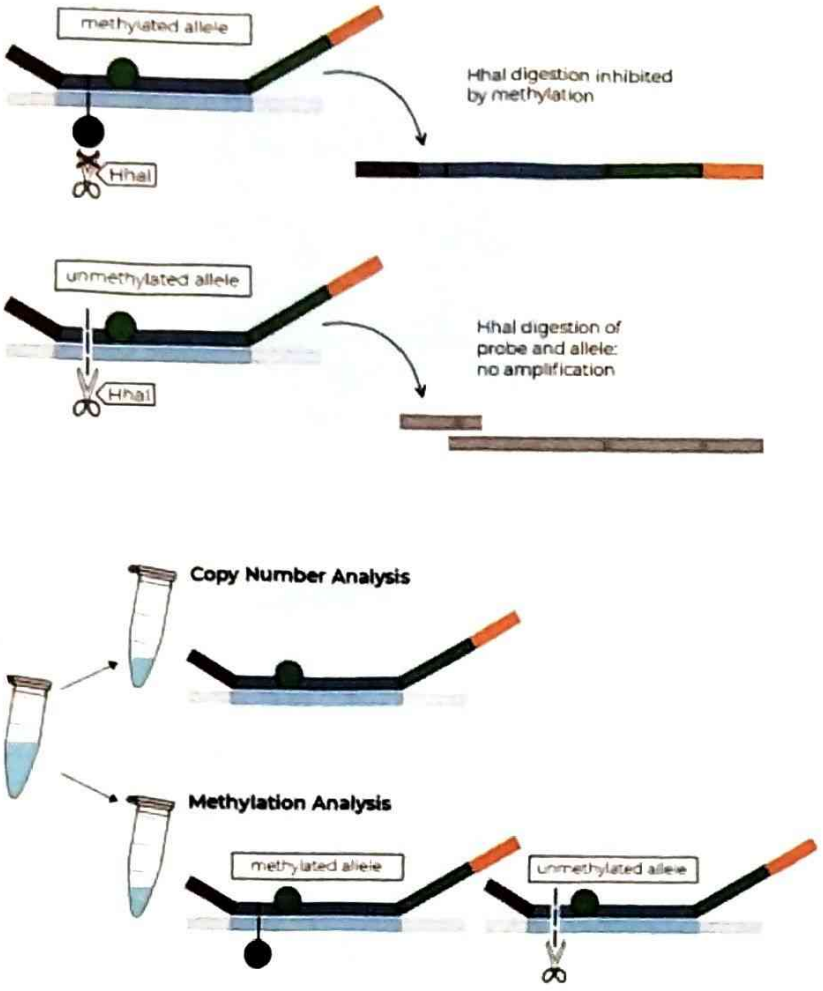
در نمونه‌های سرطانی SNP array می‌تواند از دست رفتن هتروزیگوسیتی یا تغییرات تعداد کپی که با aCGH قایل تشخیص نیست را تشخیص دهد.

- MS-MLPA روش نیمه کمی جهت پروفایلینگ متیلاسیون DNA اســـت. این روش مشابه MLPA است در این روش از دو پروب اســـتفاده می‌شود که به DNA هدف متصل می‌شود و در دو انتهای خود در ســـمت راست (RPO)و چپ (LPO) دو توالـــی اولیگونوکلئوتیدی دارد . تعـــدادی از پروبهایی که در MS-MLPA اســـتفاده می‌شـــوند دارای جایگاه شناسایی برای آنزیم محدودالاثر HhaI هســـتند که این آنزیم حساس به متیلاسیون اســـت و فقط توالی غیرمتیله را برش می‌دهد. این پروبهای جهت شناســـایی پروفایل متیلاسیون می‌توانند استفاده شوند.



پروب با DNA هیبرید می‌شـــود ســـپس آنزیم HhaI هیبرید DNA پـــروب غیر متیله را شناســـایی می‌کنـــد و در صورت عدم متیلاسیون بریده می‌شود و در نتیجه اتصال پرایمر به ناحیه پروب صورت نگرفته و محصول PCR نخواهیم داشت در صورتیکه DNA متیله باشد با آنزیم بریده نشده و محصول PCR داریم (شکل ۱).

- MS-MLPA:به طور گســـترده جهت تشخیص تغییرات اپی ژنتیک کارایی دارد. مهمترین کاربرد آن تشخیص متیلاسیون در بیماریهای ایمپرینتینگ مانند پرادرویلی، آنجلمن ســـندرم راسل سیلور و و بک ویت ویدمن است. .از این تکنیک جهت آنالیز تومور هم اســـتفاده می‌شـــود به این صـــورت که برای بررسی غیرفعالســـازی رونویسی ژنهای سرکوب کننده تومور که ممکن است سبب پیشرفت تومور شوند کارایی دارد.
- تکنیک MAPH: روشی جهت تشخیص ریز حذفها و بررسی تعداد نســـخه ها می‌باشـــد. عنصر اصلی یک پروب است که دارای ناحیه متصل شـــونده به DNA است و دو بازو دارد در انتهای هر بـــازو جایگاه اتصال به پرایمر وجود دارد و یکی از بازوها دارای توالی Spacer می‌باشد. کروموزومهای فرد را به یک ســـطح جامد وصل می‌کنند، دناتوره کرده و پروب مورد نظر را می‌افزایند و پروب به ناحیه مورد نظر وصل می‌شـــود و



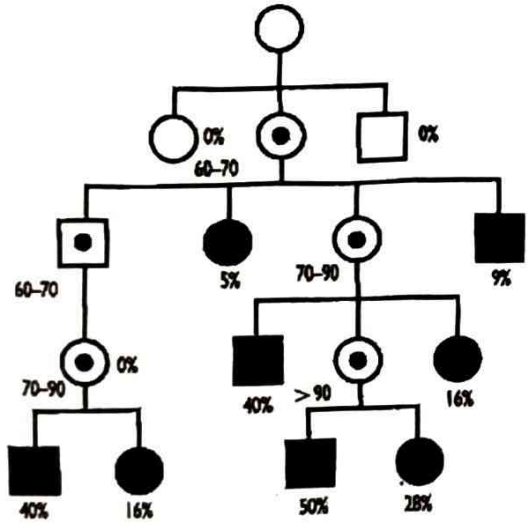
شکل ۱

پس از آن شستشـــو می‌دهند و در صورتیکه ناحیه مورد نظر حذف نشده باشـــد پروب پس از شستشو در لوله باقی مانده و پروبها را بازیافت کرده و با اســـتفاده از یک جفت پرایمر بر روی پروب pcr انجام می‌شـــود و وجود محصول PCR یعنی حضور ناحیه مورد نظر و عدم حذف می‌باشـــد و جهت کسب نتیجه دقیق تر از الکتروفورز کاپیلاریَ اســـتفاده می‌شـــود و بـــا توجه به اینکه این اکتروفورز کمی اســـت می‌توان همو و هتروزیگوت بودن حذف را تشخیص داد.

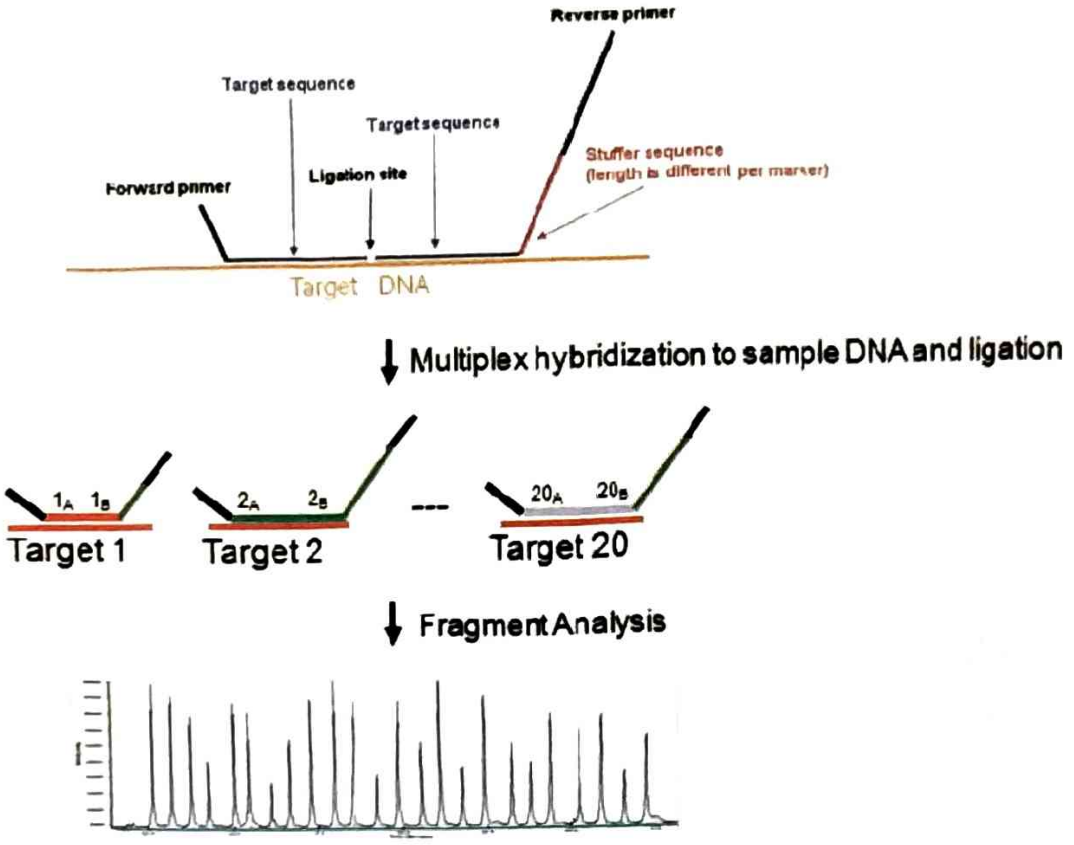
جدول درجه ارتباط فامیلی با ضریب خویشاوندی R و ضریب هم خونی F و خطر ایجاد بیماری مغلوب آتوزومی (شکل ۳).

نکته ایی از جورد ۲۰۲۰

- پارادوکس شـــرمان : در اواســـط دهه ۱۹۸۰ مطالعات شجره نامه ی سندرم X شـــکننده الگوی پیچیده ایی را نشان داد : مادران مردان انتقال دهنده پسران مبتلای کمتری از دختران این مردان دارند. زیـــرا مادران و دختران مردان انتقال دهنده طبیعی هر دو ناقلین اجباری جهش وابســـته به X هســـتند، آنها باید خطر برابری از تولد پسران مبتلا داشته باشند. دختر مردان انتقال دهنده طبیعی هرگز بیمار نشدند ولی پسران این زنان می‌توانند بیمار شوند.



شـــجره ایی که توارث سندرم x شـــکننده را نشان می‌دهد.



شکل ۲ پروب MAPH

نوع	درجه ارتباط فامیلی	ضریب خویشاوندی R	ضریب هم خونی F	خطر ایجاد بیماری مغلوب اتوزومی
دوقلوی تک تخمی	–	۱	–	–
برادر و خواهر (شامل دوقلوی دو تخمی)	اول	۱/۲	۱/۴	۱/۸
برادر و خواهر ناتنی	دوم	۱/۴	۱/۸	۱/۱۶
دایی/عمو-خواهرزاده و برادرزاده	دوم	۱/۴	۱/۸	۱/۱۶
خاله /عمه -خواهرزاده /برادرزاده	دوم	۱/۴	۱/۸	۱/۱۶
کازین درجه اول مضاعف یا خویشاوند درجه سوم مضاعف	دوم	۱/۴	۱/۸	۱/۱۶
دایی /عمو- خواهرزاده و برادرزاده	سوم	۱/۸	۱/۱۶	۱/۳۲
خویشاوند درجه سوم یا کازین درجه اول: مانند دخترخاله - پسرخاله، دختردایی-پسردایی، دختر عمو-پسر عمو، دخترعمه -پسر عمه، دختردایی-پسر عمه و پسر دایی - دختر عمه	سوم	۱/۸	۱/۱۶	۱/۳۲
کازین درجه اول ناتنی یا کازین درجه اول پس از جدا شدن آنها از هم	چهارم	۱/۱۶	۱/۳۲	۱/۶۴
خویشاوند درجه چهارم	پنجم	۱/۳۲	۱/۶۴	۱/۱۲۸

افـراد مونثی که یک پیش جهش را حمل می‌کنند (۲۰۰-۵۰۰) با نقطه مشـخص شده اند و افراد مبتلا توپر هستند انتقال دهنده مرد سالم که یک پیش جهش ۷۰-۶۰واحد تکرار را حمل می‌کند. توجه شود هر زمان جهش از طریق فرد مونث دیگری منتقل شود تعداد تکرارها افزایش می‌یابد و ۵ درصد خواهران مرد ناقل پیش جهش مبتلا هستند و ۹% برادران وی بیمار می‌باشند ولی ۴۰ % از نوه‌های پسر وی و ۱۶% از نوه‌های دخترش مبتلا هستند این همان پارادوکس شرمان است.

فصل ۷

ژنتیک جمعیت و محاسبات

دربارهٔ مشکلاتت در ریاضیات نگران نباش. می‌توانم به تو اطمینان دهم که مشکلات من هنوز بزرگترند.

آلبرت اینشتین

در این فصل، بعضی از ابعاد محاسباتی به همراه چگونگی توزیع ژنها و حفظ یک فراوانی ژنی خاص در جمعیت‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد. این موضوع، «**ژنتیک جمعیت**» نامیده می‌شود. ژنتیک بر اساس یک روش محاسباتی است و بسیاری از دانشمندان پیشگام و تاثیر گذار در ژنتیک انسانی از یک زمینه محاسباتی استفاده کردند. این دانشمندان، به‌ویژه جذب چالش‌هایی شده اند که تلاش در تعیین فراوانی‌های ژن‌ها در جمعیت و بررسی میزان بروز جهش در ژنها می‌باشد. بسیاری از کارهای اولیه بر تخصصی شدن ژنتیک پزشکی و به‌ویژه بر مشاورهٔ ژنتیکی تأثیر می‌گذارد و تا پایان این فصل امید می‌رود که خواننده درکی از موارد زیر به‌دست آورد:

۱. چرا یک صفت غالب به ازای یک صفت مغلوب در یک جمعیت، افزایش نمی‌یابد.

۲. چگونه می‌توان فراوانی ناقلین و نرخ جهش را با دانستن میزان بروز بیماری تعیین کرد.

۳. چرا یک ناهنجاری ژنتیکی ویژه می‌تواند در یک جمعیت یا جامعه، شایع‌تر از جمعیت یا جامعه دیگر باشد.

۴. چگونه می‌توان این مطلب را که یک ناهنجاری ژنتیکی الگوی ویژه‌ای از وراثت را نشان می‌دهد، تأیید کرد.

۵. مفهوم پیوستگی ژنتیکی و تفاوت آن با عدم تعادل پیوستگی

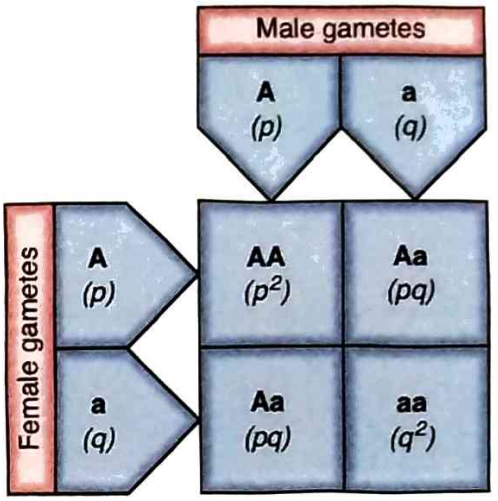
۶. اثرات مداخله‌های پزشکی بر روی فراوانی ژن‌ها.

فراوانی‌های الل در جمعیت‌ها

در ابتدا، پیش‌بینی این‌که ژن‌ها و صفات غالب در یک جمعیت، به ازای (هزینه) صفات مغلوب افزایش خواهند داشت، منطقی به‌نظر می‌رسد. به طور متوسط، سه‌چهارم فرزندان دو فرد هتروزیگوت، صفت غالب را نشان می‌دهند، اما تنها یک‌چهارم صفت مغلوب را خواهند داشت. بنابراین ممکن است این‌طور نتیجه‌گیری شود که نهایتاً تقریباً همه افراد در جمعیت صفت غالب را خواهند داشت. با این وجود می‌توان نشان داد که در یک جمعیت بزرگ با آمیزش تصادفی، که در آن هیچ تاثیری از اثرات خارجی وجود ندارد، صفات غالب به هزینه صفات مغلوب افزایش نمی‌یابد. در حقیقت، در یک چنین جمعیتی سهم‌های نسبی ژنوتیپ‌ها (و فنوتیپ‌های) متفاوت، از یک نسل به نسل بعد ثابت باقی می‌ماند. این موضوع را «**اصل هاردی- واینبرگ**» گویند چرا که به‌طور مستقل توسط یک ریاضی‌دان انگلیسی به‌نام G. H. Hardy و یک پزشک آلمانی به‌نام W. Weinberg در سال ۱۹۰۸ پیشنهاد شد. این اصل یکی از مهم‌ترین اصول بنیادین در ژنتیک انسانی است.

اصل هاردی-واینبرگ

یک جمعیت ایده‌آل را درنظر بگیرید که در آن یک لوکوس اتوزومی با دو الل A و a وجود دارد که به‌ترتیب دارای فراوانی‌های p و q هستند. این دو، تنها الل‌های یافت شده در این لوکوس می‌باشند. در نتیجه $p+q=1$ است. فراوانی هر ژنوتیپ در این جمعیت را می‌توان با ترسیم یک مربع پانت تعیین کرد که نشان می‌دهد چگونه ژن‌های متفاوت می‌توانند ترکیب شوند (شکل ۱-۷).



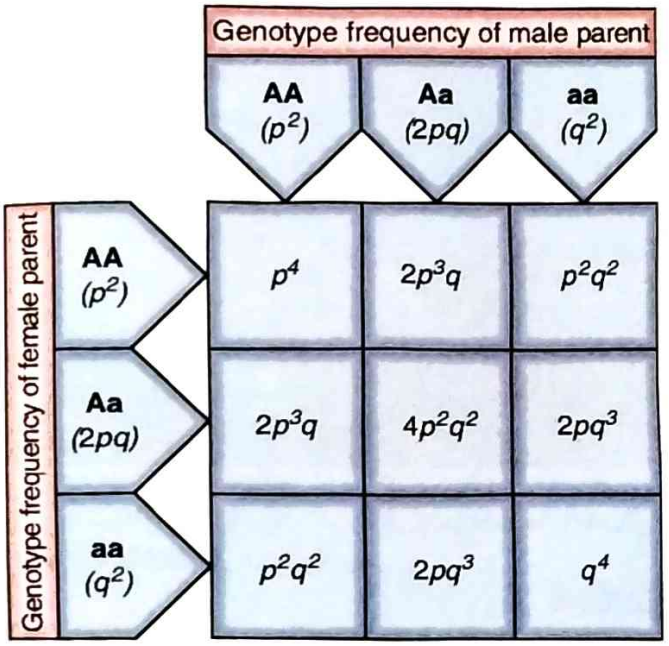
شکل ۱-۷ مربع پانت نشان دهنده فراوانی‌های اللی و فراوانی‌های ژنوتیپ‌های حاصل برای یک سیستم

با توجه به شکل ۱-۷ می‌توان دید که فراوانی‌های ژنوتیپ‌های متفاوت به قرار زیرند:

ژنوتیپ	فنوتیپ	فراوانی
AA	A	p^2
Aa	A	$2pq$
aa	a	q^2

اگر آمیزش تصادفی اسپرم و تخمک وجود داشته باشد، فراوانی‌هایی از ژنوتیپ‌های متفاوت در نسل اول وجوددارد مانند انچه در بالا نشان داده شد است، می‌باشد. در صورتیکه این افراد با یکدیگر برای تولید نسل دوم آمیزش کنند، می‌توان از مربع پانت برای نشان دادن آمیزش‌های متفاوت و فراوانی‌های آنها استفاده کرد (شکل ۲-۷).

با توجه به شکل ۲-۷ می‌توان فراوانی کل هر ژنوتیپ را در نسل دوم بدست آورد (جدول ۱-۷). این مورد آشکار می‌کند که فراوانی نسبی یا نسبت هر ژنوتیپ در نسل دوم مانند نسل اول است. در حقیقت، می‌تواند نشان داد که بدون توجه به اینکه چند نسل مطالعه می‌شوند، فراوانی‌های نسبی ثابت باقی خواهند ماند. تعداد واقعی افراد با هر ژنوتیپ، هنگامی که اندازه جمعیت افزایش یا کاهش می‌یابد تغییر می‌کند. اما فراوانی‌های نسبی یا نسبت‌های آنها ثابت باقی می‌ماند. این موضوع اصل اساسی قانون هاردی-واینبرگ است. وقتی مطالعات تأیید کنند که سهم‌های نسبی هر ژنوتیپ با فراوانی‌های p2، 2pq و q2 ثابت باقی می‌مانند، پس می‌توان نتیجه گرفت که آن جمعیت در تعادل هاردی-واینبرگ برای آن ژنوتیپ ویژه است.



شکل ۲-۷ مربع پانت نشانگر فراوانی‌های امیزش‌های مختلف در نسل دوم

فاکتورهایی که می‌توانند تعادل هاردی- واینبرگ را به‌هم بزنند

موضوعات مطرح شده تاکنون مربوط به یک جمعیت ایده‌آل است. بنابرین به لحاظ تعریف یک چنین جمعیتی بزرگ بوده و آمیزش تصادفی را بدون هیچ جهش جدیدی و هیچ انتخابی موافق یا مخالف هر ژنوتیپ ویژه‌ای، نشان می‌دهد. این معیارها برای بعضی صفات انسانی مثل ژن‌های خنثی گروه‌های خونی یا تنوع‌های آنزیمی، می‌توانند قابل بررسی باشند. با این حال، در بیماری‌های ژنتیکی، چندین عامل می‌توانند تعادل هاردی-واینبرگ را یا با تأثیر روی توزیع ژن‌ها در جمعیت و یا با تغییر فراوانی‌های ژنی، به‌هم بزنند. این عوامل عبارتند از:

۱. آمیزش غیرتصادفی
۲. جهش
۳. انتخاب
۴. اندازه کوچک جمعیت
۵. جریان ژنی (مهاجرت).

آمیزش (ازدواج) غیرتصادفی

آمیزش تصادفی یا **پان‌میکسیس**[1]، اشاره به انتخاب یک همسر بدون توجه به ژنوتیپ آن همسر است. آمیزش غیرتصادفی می‌تواند منجر به افزایش در فراوانی هموزیگوت‌های بیمار با دو مکانیزم آمیزش جور (assortative mating) یا ازدواج خویشاوندی (cansanquinity) شود.

1. Random mating or panmixis

جدول ۱-۷ فراوانی انواع متفاوت زاده‌ها از آمیزش‌های نشان داده شده در شکل ۲-۷

انواع امیزش	فراوانی	AA	Aa	aa
(AA)(AA)	P4	P4	-	-
(AA)(Aa)	4p3q	2p3q	2p2q	-
(Aa)(Aa)	4p2q2	p2q2	2p2q2	P2q2
(AA)(aa)	2p2q2	-	2p2q2	-
(Aa)(aa)	4pq3	-	2pq3	2pq2
(aa)(aa)	q4	-	-	q4
total		p2(p2+2pq+q2)	2pq(p2+2pq+q2)	q2(p2+2pq+q2)

آمیزش (ازدواج) جور

آمیزش جور[1] تمایل انسان‌ها برای انتخاب همسرهایی است که در صفاتی مثل قد، هوش و منشأ نژادی شبیه به آنها هستند. اگر آمیزش جور به مواردی از قبیل ناشنوایی مغلوب اتوزومی (AR) که مسئول نسبت بزرگی از تمام ناشنوایی‌های مادرزادی است، بسط داده شود، این امر منجر به افزایش کوچکی در فراوانی نسبی هموزیگوت‌های بیمار می‌شود.

خویشاوندی یا هم‌خونی خویشاوندی[2] اصطلاحی است برای توصیف ازدواج بین دو خویشاوندی که حداقل دارای یک جد مشترک‌اند که خیلی دورتر از یک والد ولد پدربزرگ، مادربزرگ نیست. ازدواج فامیلی بسیار رایج در یک جامعه منجر به افزایشی نسبی در فراوانی هموزیگوت‌های بیمار و کاهشی نسبی در فراوانی هتروزیگوت‌ها خواهد شد.

جهش

اعتبار اصل هاردی-واینبرگ برمبنای این فرض است که هیچ نوع جهش جدیدی رخ ندهد. اگر لوکوسی ویژه، میزان جهش بالایی را نشان دهد آنگاه افزایش ثابتی در الل‌های جهش‌یافته در جمعیت وجود خواهد داشت. در عمل، جهش‌ها هر چند در مقادیر متفاوت، تقریباً در اغلب آللها رخ می‌دهند اما اثر بروز آنها معمولاً با از دست رفتن الل‌های جهش‌یافته به‌خاطر کاهش بقا افراد بیمار، متعادل می‌شود. اگر جمعیتی در تعادل هاردی-واینبرگ باشد معمولاً فرض می‌شود که این دو عامل متضاد، یعنی جهش و آمیزش غیرتصادفی تقریباً تأثیراتی برابر دارند. این موضوع در بخشی که برآورد مقادیر جهش را دنبال می‌کند، بیشتر بحث می‌شود.

انتخاب

در جمعیت ایده‌آل، انتخابی موافق یا مخالف هر ژنوتیپ ویژه وجود ندارد. در حقیقت برای صفات زیان‌بار احتمالاً انتخاب منفی وجود خواهد داشت که افراد بیمار قابلیت تولیدمثلی (بیولوژیکی، ژنتیکی) کمی خواهند داشت. این مورد بر این معناست که آنها به همان تعداد اعضای سالم جمعیت فرزند ندارند. در غیاب جهش‌های جدید این کاهش توانایی تولیدمثلی منجر به کاهشی تدریجی در فراوانی ژن جهش‌یافته و بنابراین به‌هم خوردن تعادل هاردی-واینبرگ می‌شود.

انتخاب می‌تواند در جهت مخالف و با افزایش توانایی تولیدمثلی عمل کند. برای بعضی بیماری‌های مغلوب اتوزومی مدرکی دال بر این وجود دارد که هتروزیگوت‌ها افزایشی جزئی در توانایی بیولوژیکی در مقایسه با هموزیگوت‌های سالم نشان می‌دهند که این توانایی برتری **هتروزیگوتی**[3] خوانده می‌شود. بهترین مثال مشاهده شده در این رابطه بیماری سلول داسی شکل است که در آن هموزیگوت‌های بیمار آنمی شدیدی داشته و اغلب بیماری زمان زیادی طول می‌کشد. با این وجود هتروزیگوت‌ها نسبتاً به آلودگی به مالاریای ناشی از **پلاسمودیوم فالسی‌پاروم** ایمن هستند. زیرا گلبول‌های قرمز آنها داسی شکل شده و به سرعت به هنگام حملهٔ انگل نابود می‌شوند. در نواحی‌ای که این شکل از مالاریا اندمیک (بومی) است، ناقلین آنمی داسی شکل که صفت سلول داسی شکل دارند، یک مزیت بیولوژیکی نسبت به هموزیگوت‌های سالم دارند. بنابراین در این اجتماعات تمایلی برای افزایش نسبت هتروزیگوت‌ها به هموزیگوت‌های طبیعی و بیمار وجود دارد. این موضوع بار دیگر باعث به‌هم خوردن تعادل هاردی-واینبرگ می‌شود.

1. Assortative mating
2. Consanguinity
3. Heterozygote advantage

اندازهٔ کوچک جمعیت

در یک جمعیت بزرگ تعداد فرزنـــدان افراد با ژنوتیپ‌های متفـــاوت، با فرض اینکه هیچ نـــوع تغییری در بقای یک ژنوتیپ خاص وجود نداشـــته باشد متعادل بوده بنابراین فراوانی‌های ژنی ثابـــت می‌ماند اما در یک جمعیت کوچک ممکن اســـت به‌خاطر نوســـان آماری تصادفی، یک الل بتواند بسته به شانس به نسبت بزرگی از فرزندان منتقل شـــود که منجر به تغییرات آشکاری در فراوانی الل از یک نسل به نسل بعد می‌شود به طوری که تعادل هاردی-واینبرگ به‌هم زده می‌شـــود. این پدیـــده به‌نام «**رانش تصادفیِ ژنتیک**» خوانده می‌شود. در موارد شدید ممکن است یک آلل کلاً حذف شـــود (الل منقرض شـــده) و آلل دیگر تثبیت شود (الل تثبیت شده) (شکل ۳-۷).

جریان ژن (مهاجرت)

اگر الل‌های جدیـــد، به‌دنبال مهاجـــرت وارد یک جمعیت شـــوند و ازدواج‌صورت گیرد این امر منجر بـــه تغییر در فراوانی اللی جامعه مربوطه می‌شود. انتشار آهستهٔ الل‌ها از میان یک مرز جغرافیایی یا نژادی **جریان ژنی**[1] نامیده می‌شـــود. بیشترین مثال ذکر شده در این رابطه، بروز الل گروه خونی B در سراسر دنیاست (شـــکل ۴-۷). تصور می‌شـــود که این الل منشأ آسیایی داشته و به آهســـتگی به سوی غرب به‌دنبال ترکیب شدن (با جمعیت‌ها)، منتشر شده است.

اعتبار تعادل هاردی‌واینبرگ

چنانچه تمـــام ژنوتیپ‌های ممکن بتوانند تشـــخیص داده شـــوند، اثبات این‌که یک جمعیت برای یک صفت خاص درحال تعادل هاردی‌واینبرگ می‌باشد نسبتاً ساده است. به یک سیستم با دو الل A و a و سه ژنوتیپ حاصل از آن یعنی AA، Aa/aA و aa توجه کنید. در بین ۱۰۰۰ نفر که تصادفاً انتخاب شـــده اند، توزیع ژنوتیپی زیر مشاهده می‌شوند:

AA	۸۰۰
Aa/aA	۱۸۵
aa	۱۵

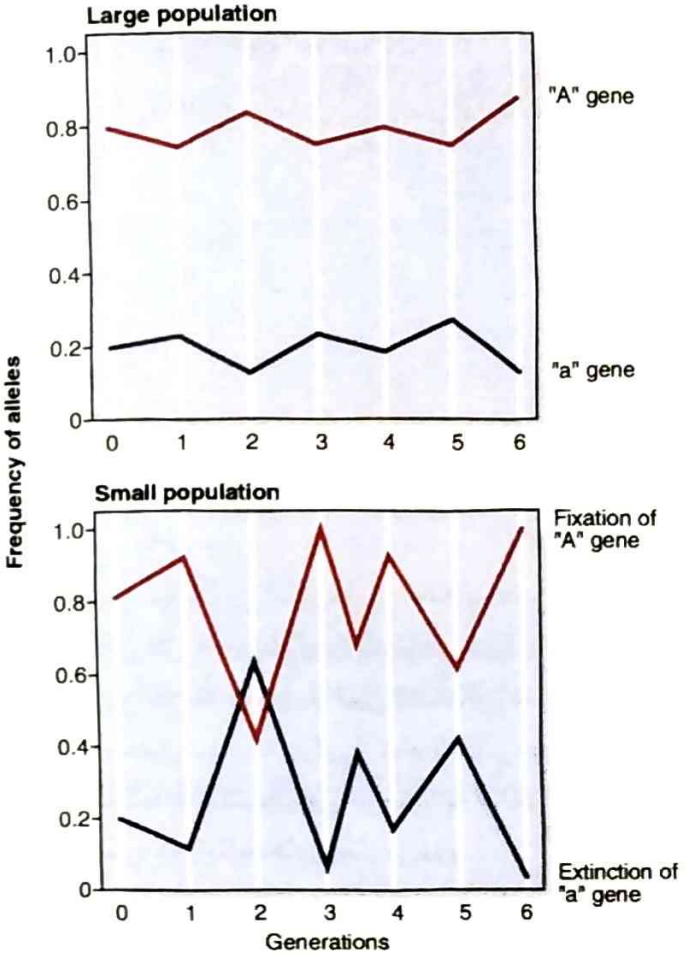
از روی این ارقام شیوع الل A (P) برابر است با:

$[(۲ \times ۸۰۰) + ۱۸۵]/۲۰۰۰ = ۰/۸۹۲۵$

و شیوع الل a (q) برابر است با:

$[۱۸۵ + (۲ \times ۱۵)]/۲۰۰۰ = ۰/۱۰۷۵$

1. Gene flow



شـــکل ۳-۷ اثرات احتمالی رانـــش تصادفی ژنتیکـــی در جمعیت‌های کوچک و بزرگ

حـــال توجه کنید که فراوانی‌هـــای ژنوتیپی مورد انتظار چه خواهد بود اگر جمعیت درحال تعادل هاردی‌واینبرگ باشـــد و این فراوانی‌ها را با مقادیر مشاهده شده مقایسه کنید.

ژنوتیپ	مشاهده شده	مورد انتظار
AA	800	796.5 ($p^2 \times 1000$)
Aa/aA	185	192 ($2pq \times 1000$)
aa	15	11.5 ($q^2 \times 1000$)

مقادیر مشـــاهده شـــده و مورد انتظار به مقدار زیادی باهم هم‌خوانـــی دارند و آنالیز آماری رســـمی با یک تســـت $\chi 2$ (کای اسکوئر $\chi 2$) تأیید خواهد کرد که اگر جمعیت در حال تعادل باشد، مقادیر مشاهده شده با مقادیر مورد انتظار تفاوت معنی‌داری ندارد.

برای دفعه دوم به سیســـتمی متفاوت با دو الل B و b توجه کنید. در بین ۱۰۰۰ نفر که تصادفی انتخاب شـــده اند، توزیع‌های ژنوتیپی مشاهده شده به قرار زیرند:

BB	۴۳۰
Bb/bB	۵۴۰
bb	۳۰

از روی این ارقام شیوع الل B (p) برابر است با:

$[(۲ \times ۴۳۰) + ۵۴۰] / ۲۰۰۰ = ۰/۷$

و شیوع الل b (q) برابر است با:

$[۵۴۰ + (۲ \times ۳۰)] / ۲۰۰۰ = ۰/۳$

با استفاده از این مقادیر برای p و q، توزیعات ژنوتیپی مشاهده شده و مورد انتظار می‌توانند مقایسه شوند.

ژنوتیپ	مشاهده شده	مورد انتظار
BB	430	490 ($p^2 \times 1000$)
Bb/bB	540	420 ($2pq \times 1000$)
bb	30	90 ($q^2 \times 1000$)

این مقادیر به به طور قابل‌توجهی متفاوتند که همراه با افزایش تعداد هتروزیگوت‌ها در برابر هموزیگوت‌هاست. چنین انحرافی از تعادل هاردی‌واینبرگ، باید جستجوی عواملی را که می‌توانند موجب افزایش تعداد هتروزیگوت‌ها شوند مانند برتری هتروزیگوتی یا ازدواج جور شده منفی است که جذب به‌سوی صفات متضاد است مورد بررسی قرار بگیرد. علیرغم تعدادی از فاکتورها که می‌توانند تعادل هاردی واینبرگ را بهم بزنند، تعدادی از جمعیتها برای بسیاری از صفات ژنتیکی در تعادل هستند و انحراف معنادار از فراوانی ژنوتیپ مورد انتظار غیرمعمول می‌باشد.

کاربردهای تعادل هاردی‌واینبرگ

تخمین فراوانی‌های ناقل بودن

اگر شیوع یک بیماری مغلوب اتوزومی (AR) مشخص باشد امکان محاسبهٔ فراوانی فرد ناقل با استفاده از فرمول ریاضی نسبتاً ساده، وجود دارد. برای مثال اگر شیوع بیماری ۱ در ۱۰۰۰۰ باشد انگاه q^2=۱/۱۰۰۰۰ و q=۱/۱۰۰ است و با توجه به اینکه p+q=۱ پس p برابر ۹۹/ است بنابراین فراوانی ناقل به‌صورت 2pq می‌تواند محاسبه شود (۲*۹۹/۱۰۰*۱/۱۰۰) که تقریباً برابر ۱ در ۵۰ است. پس یک تقریب کلی از فراوانی ناقل می‌تواند با دو برابر کردن ریشه دوم جذر میزان بروز بیماری به‌دست بیاید. مقادیر تقریبی به‌دست آمده از شیوع بیماری برای فراوانی ژن و فراوانی ناقلین بر اساس میزان بروز بیماری، هنگام محاسبهٔ خطر برای مشاوره ژنتیکی می‌توانند بی‌نهایت مفید واقع شوند (جدول ۲-۷) (فصل ۲۱).

توجه شود که اگر بروز بیماری حاصل ازدواج خویشاوندی باشند، در این صورت استفاده از اصل هاردی‌واینبرگ برای محاسبهٔ فراوانی‌های هتروزیگوت‌ها (ناقلین) معتبر نخواهد بود زیرا شیوعی نسبتاً بالا ازدواج خویشاوندی، تعادل را با افزایش سهم هموزیگوت‌های بیمار، به‌هم می‌زند. برای یک بیماری مغلوب وابسته به X، فراوانی مردان بیمار با فراوانی الل جهش‌یافته برابر است بنابراین برای صفتی مثل کوررنگی قرمز-سبز که تقریباً ۱ در ۱۲ مرد را در قفقازی‌های اروپای غربی مبتلا می‌کند، q=۱/۱۲ و. p=۱۱/۱۲ این یعنی فراوانی مردان بیمار و زنان ناقل به‌ترتیب q2 و 2pq یعنی ۱/۱۴۴ و ۲۲/۱۴۴ است

تخمین نرخ‌های جهش

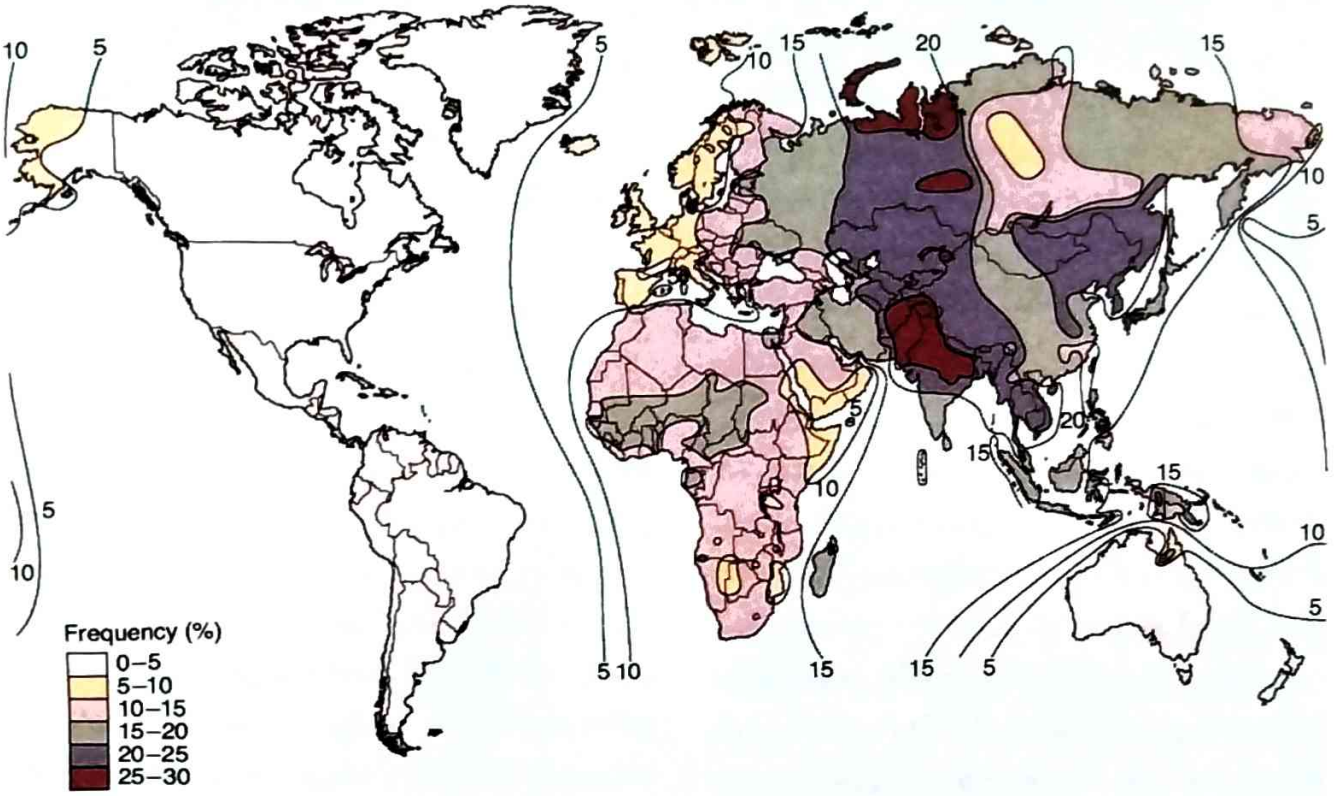
روش مستقیم اگر یک بیماری اتوزومی غالب (AD) نفوذ کامل را نشان دهد و بنابراین همیشه در هتروزیگوتها بیان میشود، تخمین نرخ جهش آن، نسبتاً به سادگی و با محاسبه تعداد موارد جدید در شماری مشخص از متولدین انجام می‌گیرد. یک نمونه ۱۰۰ ۰۰۰ نفری از کودکانی که ۱۲ نفر از آنها یک بیماری اتوزومی غالب خاص مثل آکندروپلازی دارند را درنظر بگیرید تنها دو کودک یک والد بیمار دارند و ۱۰ نفر باقیمانده باید بیماریشان را در نتیجهٔ جهش‌های جدید کسب کرده باشند. بنابراین ۱۰ جهش جدید بین ۲۰۰ ۰۰۰ ژن به ارث رسیده در این کودکان رخ داده است (هر کودک دو نسخه ژن را به ارث می‌برد) یعنی نرخ جهش یک در هر ۲۰ ۰۰۰ گامت در هر نسل است. در حقیقت تمام جهش‌های جدید در آکندروپلازی روی کروموزوم ۴ پدری رخ می‌دهند. به طوری که نرخ جهش در اسپرماتوژنز یک در هر ۱۰ ۰۰۰ است و تا آنجا که می‌دانیم در اووژنز صفر است.

روش غیرمستقیم برای یک بیماری اتوزومی غالب با توانایی تولیدمثلی (f) برابر صفر، همهٔ بیماران باید حاصل جهش‌های جدید باشند. اگرمیزان بروز یک بیماری با علامت I[1] و نرخ جهش با علامت μ مشخص شود پس چون هر کودک ۲ الل را به ارث می‌برد، هریک از این دو الل می‌توانند برای ایجاد بیماری جهش یابند و میزان بروز بیماری ۲ برابر میزان جهش می‌شود ($I=2\mu$).

اگر توانایی تولیدمثلی (قدرت بقا) بزرگتر از صفر بوده و بیماری در تعادل هاردی‌واینبرگ باشد پس ژن‌هایی که به‌علت کاهش قدرت بقا (تولیدمثل) از دست رفته‌اند، باید با جهش‌های جدید متعادل شوند. بنابراین، $\mu = [1(1-f)]/2$ یا $2\mu = 1(1-f)$.

بنابراین اگر بتوان میزان قدرت بقای ژنتیکی به‌وسیلهٔ میانگین فرزندان متولد شده از والدین بیمار با میانگین فرزندان والدین کنترل از قبیل خواهر یا برادر سالم فراهم شود، امکان محاسبهٔ نرخ جهش وجود دارد.

1. Incidence



شکل ۴-۷ توزیع گروه خونی B در سراسر دنیا

راه‌های مشابهی برای تخمین مقادیر جهش برای بیماری‌های مغلوب اتوزومی (AR) و مغلوب وابسته به X (XLR) می‌تواند استفاده شود. در حالت اتوزومی مغلوب، دو ژن برای هر هموزیگوت که نتواند تولیدمثل کند از دست خواهد رفت. این موارد می‌توانند با جهش‌های جدید متعادل شوند. بنابراین،

$\mu=I(1-f)*2$ 2 یا $(f\ \mu = I-۱)$

برای حالت مغلوب وابسته به X با میزان بروز برابر IM در مردان، سه کروموزوم X، برای هر زوج در هر نسل منتقل می‌شوند. بنابراین، $\mu = [IM\ (1-f)]/3$ یا $(1-f) = IM\ \mu\ 3$

چرا دانستن مقادیر جهش کمک‌کننده است؟

تمایل به دوست داشتن یا تنفر برای فرمول‌های ریاضی وجود دارد اما با بررسی رابطه بین نرخ جهش، میزان بروز بیماری و شایستگی برای زنده ماندن (قدرت بقا) استفاده از این فرمول‌ها ارزش کاربردی دارد.

تخمین اندازهٔ ژن اگر یک بیماری نرخ جهش بالایی داشته باشد احتمالاً ژن مسبب آن بزرگ است. به همچنین ژن می‌تواند نسبت بالایی از GC را داشته باشد که مستعد خطا حین همانندسازی باشد. ژن می‌تواند دارای نسبت بالایی از توالی‌های تکراری باشد که آن را مستعد به‌جفت شدگی نامناسب در خلال میوز کرده و در نتیجه باعث حذف یا مضاعف‌شدگی شود.

تعیین قدرت جهش‌زایی روش‌های دقیقی در تعیین نرخ جهش‌ها در ارتباط با تفاوت پیش بینی شده و مشاهده شده در میزان بروز بیماری‌ها پس از حوادث هسته‌ای مثل چرنوبیل در سال ۱۹۸۶ می‌تواند مفید باشد.

پیامدهای درمان بیماری ژنتیکی همانطور که بعداً بحث می‌شود، بهبود درمان برای بیماریهای ژنتیکی قدرت بقا را افزایش می‌دهد و ممکن است منجر به افزایش میزان بروز بیماری نیز شود.

چرا بعضی بیماری‌های ژنتیکی شایع‌تر از بقیه هستند؟

بدیهی است که اگر ژنی نرخ جهش بالایی را نشان دهد، معمولاً شیوع بالایی از بیماری مربوط به آن ن: وجود خواهد داشت. با این وجود ممکن است عواملی غیر از نرخ جهش و قابلیت تولیدمثلی افراد بیمار همانطور که قبلاً گفته شد وجود داشته است. این موارد باتوجه به اندازه جمعیت مورد توجه قرار می‌گیرند.

جمعیت‌های کوچک

چندین بیماری اتوزومی مغلوب کمیاب، میزان بروز نسبتاً بالایی را در بعضی جوامع و گروه‌ها نشان می‌دهند (جدول ۳-۷) احتمالی‌ترین دلیل برای اکثر این مشاهدات این است که الل فراوان‌تر به‌خاطر اثر بنیانگذار[1] که همراه با جداسازی اجتماعی، مذهبی یا جغرافیایی گروه مربوط است، رخ داده است. چنین گروه‌هایی جدا مانده ایزوله ژنتیکی[2] نامیده می‌شوند. همچنین در برخی موارد ممکن است، رانش ژنتیکی نقش ایفاء کند.

برای مثال چندین بیماری اتوزومی مغلوب، اگرچه بسیار کمیاب، یافت شده‌اند که در فراوانی نسبی بالایی در فرقهٔ قدیمی آمیش (Amish) که در پنسیلوانیا زندگی می‌کنند وجود دارند. (مسیحیان نشأت گرفته از جنبش آناباپتیست که در پی آزارهای مذهبی در قرن هجدهم از اروپا گریختند.) احتمالاً، یک یا دو نفر از بنیانگذاران گروه جمعیتی، ناقل الل‌های غیرطبیعی بوده که به علت تعداد معدود همسر برای اعضای جامعه، با فراوانی اللی نسبتا بالایی حفظ شده‌اند.

همچنین اثر بنیانگذار می‌تواند برای بیماری‌های اتوزومی غالب مشاهده شود. پورفیریای متنوع[3] که با حساسیت به نور و اختلال عصبی احشایی القاء شده با دارو مشخص می‌شود، در بین جمعیت آفریکانا در آفریقای جنوبی فراوانی بسیار بالاتری از هر کشور یا نژادی دارد. تصور می‌شود این قضیه مربوط به یکی از اولین مهاجران هلندی بیماری را به تعداد زیادی از فرزندانش منتقل کرده است.

به طرز جالبی جمعیت Hopi Indians[4] در آریزونا میزان بروز بالایی از آلبینیسم را نشان می‌دهند. مردان بیمار از فعالیت کشاورزی در هوای آزاد به‌خاطر اختلالات بینایی و حساسیتشان به نور خورشید معاف شدند بنابراین شانس تولیدمثل بیشتری نسبت به اعضای سالم جمعیت داشته اند.

جمعیت‌های بزرگ

وقتی یک بیماری اتوزومی مغلوب شدید که منجر به کاهش قدرت بقا در هموزیگوت‌های بیمار می‌شود، و میزان بروز بالایی در یک جمعیت بزرگ دارد، علت آن باید یا نرخ بالای جهش یا برتری هتروزیگوتی باشد. علت دوم برای اکثر بیماری‌های اتوزومی مغلوب محتمل‌تر است (جدول ۴-۷).

1. founder
2. genetic isolates
3. Variegate
4. Hopi

جدول ۲-۷ مقادیر تقریبی فراوانی ژنی و فراوانی ناقلین که بر اساس میزان بروز بیماری توسط فرمول تعادل هاردی واینبرگ محاسبه شده است

میزان بروز q^2	فراوانی ژنی q	فراوانی ناقلی 2Pq
۱/۱۰۰۰	۱/۳۲	۱/۱۶
۱/۲۰۰۰	۱/۴۵	۱/۲۳
۱/۵۰۰۰	۱/۷۱	۱/۳۶
۱/۱۰۰۰۰	۱/۱۰۰	۱/۵۰
۱/۵۰۰۰۰	۱/۲۲۴	۱/۱۱۲
۱/۱۰۰۰۰۰	۱/۳۱۶	۱/۱۵۸

برتری هتروزیگوتی برای آنمی داسی شکل و تالاسمی مدرک خوبی وجود دارد که برتری هتروزیگوتی از کاهش حساسیت به مالاریای پلاسمودیوم فالسی پاروم نتیجه می‌شود که در فصل ۱۲ توضیح داده شده است. آمریکایی‌های با اصلیت کارائیبی آفریقایی تبار، دیگر در معرض مالاریا نیستند. بنابراین فراوانی الل سلول داسی شکل بین این افراد تدریجاً کاهش خواهد یافت. با این وجود مقدار پیش‌بینی شدهٔ کاهش آنقدر کم است که قبل از آن‌که قابل تشخیص باشد، نسل‌های زیادی به‌وجود خواهند آمد.

مکانیسم‌های پیشنهاد شده برای برتری هتروزیگوتی در مورد چند بیماری اتوزومی مغلوب، بسیار فرضی هستند (جدول ۴-۷). کشف ژن سیستیک فایبروزیس و شرح نقش فرآورده‌های پروتئینی آن در نفوذ پذیری غشاء از فرضیه برتری هتروزیگوتی به‌علت افزایش مقاومت به اثرات عفونت‌های معدی روده‌ای مانند وبا و اسهال خونی در هتروزیگوت پشتیبانی می‌کند. این مقاومت نسبی می‌تواند از کاهش اتلاف مایعات و الکترولیت‌ها شود. احتمالاً این برتری هتروزیگوتی چند صدسال پیش، هنگامی که این عفونت‌ها در اروپای غربی اندمیک بوده‌اند بیشترین ارزش را داشته است. در این شرایط کاهش تدریجی در شیوع سیستیک فایبروزیس (CF) مورد انتظار خواهد بود. اگر این نظریه صحیح باشد مجبوریم بپرسیم که چرا سیستیک فایبروزیس در دیگر بخش‌های جهان که عفونت‌های گوارشی اندمیک است (به‌ویژه در استوا) نسبتاً شایع نشده است. در حقیقت خلاف این نظریه مشاهده می‌شود زیرا سیستیک فایبروزیس در این نواحی کمیاب است.

یک مکانیسم دیگر و کاملاً حدسی برای شیوع بالای وضعیتی مثل CF این است که ترجیحاً الل جهش‌یافته در میوز منتقل می‌شود. این نوع تغییر شکل در جدا شدن، که از طریق

آن یک الل در یک لوکوس به‌خصوص اغلب بیشتر از آنچه از شانس انتظار می‌رود منتقل می‌شود (یعنی در بیشتر از ۵۰% گامت‌ها) به‌نام «رانش میوزی[1]» خوانده می‌شود. مدرک قاطعی برای این پدیده در CF وجود ندارد هرچند در بیماری اتوزومی غالب دیستروفی میوتونیک به اثبات رسیده است.

مشکل کاربردی بزرگ هنگام مطالعهٔ برتری هتروزیگوتی این است که حتی یک افزایش جزئی دربقای هتروزیگوت در مقایسه با قابلیت بقای هموزیگوت‌های سالم می‌تواند برای نگه داشتن فراوانی بالای اللی کافی باشد. برای مثال در CF با فراوانی اللی تقریباً ۱ در ۵۰، یک برتری هتروزیگوتی بین ۳-۲% برای فراوانی اللی بالا کافی خواهد بود.

چندشکلی ژنتیکی (پلی‌مورفیسم ژنتیکی)

چندشکلی رخدادی در یک جمعیت واجد دو یا تعداد بیشتری از اشکال مشخص شده ژنتیکی (مثل الل‌ها و واریانت آللی) در جمعیتی است که نادرترین این اشکال تنها توسط جهش حفظ نمی‌شود. برطبق قرارداد، یک لوکوس پلی‌مورفیک، لوکوسی است که در آن حداقل ۲ الل و هر کدام با فراوانی‌ای بیشتر از ۱% وجود دارند. الل‌هایی که فراوانی کمتر از ۱% دارند به‌عنوان گونه‌های کمیاب ذکر می‌شوند. در انسان‌ها حداقل ۳۰% از لوکوس‌های ژنی ساختمانی، چندشکلی (پلی مرف) هستند و هر فرد بین ۲۰-۱۰% احتمال دارد که در تمام لوکوس‌های هتروزیگوت باشد. سیستم‌های پروتئینی چندشکلی شناخته شده شامل گروه‌های خونی ABO (فصل ۱۳) و بسیاری از پروتئین‌های سرم هستند. که تعداد زیادی تفاوت‌های الکتروفورزی و چندشکلی را نشان میدهند که به **ایزوزیم‌ها** مشهورند.

چندشکلی (پلی‌مورفیسم) در سطح DNA شامل SNPها است که در مطالعات کلونینگ موضعی، نقشه برداری ژنی[2] که منجر به جداسازی تعداد بسیاری از ژن‌های بیماری شده است و در مطالعه جمعیت مهاجر و علوم پزشکی قانونی ارزشمند می‌باشد. آنها همچنین در ردیابی ژن در زمینه بالینی، تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی و آزمایش حذفی استفاده می‌شوند. ارزش یک سیستم پلی‌مورفیک ویژه، با تشخیص **محتوای اطلاعات پلی‌مورفیک** (PIC)[3] آن ارزیابی می‌شود. هرچه PIC بالاتر باشد، احتمال این‌که یک نشان‌گر (مارکر) چندشکلی در آنالیز پیوستگی و ردیابی ژنی ارزشمند باشد، بیشتر است.

1. Meiotic drive
2. Positional Cloning
3. polymorphic information content

آنالیز جدایی (تفکیک)

آنالیز جدایی[4] به مطالعه روش انتقال یک بیماری در خانواده‌ها برای تعیین الگوی وراثت آن اشاره می‌کند. جنبه‌های ریاضی «آنالیز جدایی» بی‌نهایت پیچیده‌اند و بسیار فراتر از فهم این کتاب و حیطه فعالیت متخصصیص ژنتیک بالینی می‌باشد! با این وجود مهم است که افرادی که با خانواده‌های دارای بیماری ژنتیکی مواجهند تا اندازه‌ای از اصول «آنالیز جدایی» و به‌علاوه آگاهی‌ای از تعدادی از مشکلات و مسائل مربوط به آن داشته باشند.

برای یک بیمار اتوزومی غالب ساده‌ترین رویکرد، مقایسه «تعداد فرزندان متولد شدهٔ بیمار از والدین بیمار» با آنچه که از نفوذ بیماری مورد انتظار خواهد بود (بعبارتی ۵۰%، اگر نفوذ کامل باشد.) می‌باشد با استفاده از آزمون کای اسکوئر می‌توان فهمید که آیا مقادیر مشاهده شده و قابل انتظار تفاوت قابل ملاحظه‌ای دارند یا خیر. باید مطمئن بود که نسبت به نادیده گرفتن والدینی که به‌خاطر یک فرزند بیمار مورد تحقیق قرار گرفته‌اند، انحرافی وارد کار نمی‌شود.

وراثت اتوزومی مغلوب

برای بیماری‌هایی که وراثت اتوزومی مغلوب نشان می‌دهند، آنالیز جدایی (تفکیک) رسمی بسیار مشکل‌تر است. این امر به‌خاطر این است که بعضی زوج‌ها که هر دو ناقل‌اند، بسته به شانس، هیچ فرزند بیماری نخواهند داشت. معمولاً چنین زوج‌هایی و فرزندان سالمشان مورد مطالعه قرار نخواهند گرفت. برای روشن ساختن این وضعیت ۶۴ دستهٔ سه فرزندی (فرزند تنی) ممکن را درنظر بگیرید که در آنها هر دو والد ناقل بوده و از یک جمعیت فرضی بزرگ انتخاب شده‌اند. ساختار دسته‌بندی فرزندی (جدول ۵-۷) نشان داده شده است مواردی میباشد که به صورت میانگین پیش بینی شده اند

در این جمعیت به‌طور متوسط ۲۷ عدد از ۶۴ دسته فرزندی شامل هیچ فرد بیماری نخواهند بود. این موضوع می‌تواند به‌سادگی با به توان ۳ رساندن محاسبه شود. یعنی ۴/۳ × ۴/۳ × ۴/۳= ۶۴/۲۷ بنابراین وقتی که خانواده‌ها آنالیز می‌شوند این ۲۷ دسته که فقط شامل افراد سالم‌اند، مورد تحقیق قرار نخواهند گرفت. این وضعیت به‌نام **ارزیابی ناقص** یا **ناکامل**[5] خوانده می‌شود. اگر این ۲۷ دسته به‌حساب آورده نشود یک نسبت جدایی

4. segregation analysis
5. incomplete ascerainment

جدول ۳-۷ بیماری‌های مغلوب نادر که در برخی گروه‌های جمعیتی به طور نسبی شایع هستند

گروه	بیماری	علائم
finns	سندرم نفروتیک مادر زادی، اسپارتیل گلیکوز امینوریا،	ادم، دفع پروتئین در ادرار، حساسیت به عفونتها، اختلال ذهنی و حرکتی پیشرونده همراه با چهره‌های خشن
amish	نانیسم مولیبری اسهال کلرید مادرزادی، دیسپلازی دیاستروفیک	همراه با اختلالات چشم، مغز، کلیه، ماهیچه کاهش جذب کلر اسهال دیسپلازی اپی فیزی همراه با کوتولگی و اسکولیوز،
Hopi and san blas indians	هیپوپلازی مو- غضروف، سندرم الیس وان کرولد اسیدوری گلوتاریک تیپ یک البینیسم	کوتولگی با موهای نازک، روشن وکم پشت کوتولگی، پلی داکتیلی، بیماری‌های قلبی مادر زادی، انسفالو پاتی دوره‌ای و دیستونی شبه فلج مغزی فقدان رنگدانه
Ashkennazi jew	بیماری تای ساکس، بیماری گوشه،	اختلال ذهنی و حرکتی پیشرونده نابینایی، هپاتو اسپلنومگالی، اسیب‌ای استخوانی و اختلالات رنگدانه پوستی با عدم حساسیت به درد، تمایلات احساسی، فقدان اشک، هایپر هیدوز
Karatie jews	دیس اتونوومی بیماری وردینگ هافمن اسکلروستئوزیس،	اتروفی ماهیچه‌ای نخاعی نوزادی قد بلند رشد بیش از حد استخوان‌های جمجمه صورت همراه با فلج اعصاب جمجمه‌ای و سین داکتیلی ضخامت پوست و غشاهای پوستی
afrikaners	لیپویید پروتئینوزیس	ضعف عضلانی، پاچنبری، اسکولیوز
Ryukyan island (off jepan)	اتروفی ماهیچه‌ای نخاعی	

(تفکیک) کاذب بالا (۰/۴۳) به‌جای رقم صحیح ۰/۲۵ به‌دست خواهد آمد.

روش‌های ریاضی جهت پاسخ دادن به «ارزیابی ناکامل» ابداع شده‌اند، اما آنالیز معمولاً به‌خاطر مشکلات مربوط در دستیابی به ارزیابی کامل یا درست پیچیده‌تر است. در عمل اثبات الگوی توارث اتوزومی مغلوب ن در شناسایی ناقلین به مارکرهای مولکولی و بیوشیمی دقیقی احتیاج دارد. خواهران و برادران تنی (به‌خصوص وقتی که حداقل یک نفر از آنها مؤنث باشد.) متولد شده از پدر و مادر سالم معمولاً وراثت اتوزومی مغلوب را نشان می‌دهند، اما نیاز است که به موزائیسم سوماتیکی و رده زایشی، نامعلوم بودن رابطه پدر فرزندی و سایر احتمالات توجه شود. مثال‌های خوبی وجود دارد که در ابتدا به‌صورت وراثت اتوزومی مغلوب گزارش شده‌اند اما متعاقباً نشان داده شده که همراه با موزائیسم رده زایشی و یا سوماتیکی غالب بوده‌اند. برای مثال استئوژنز ایمپرفکتا و آکندروپلازی کاذب. با این وجود میزان بالای خویشاوندی والدینی بی‌شک دلیل حمایت‌کنندهٔ قوی‌ای برای وراثت اتوزومی مغلوب فراهم می‌کند. نکته‌ای که اولین‌بار توسط Bateson و Garrod مدت‌ها پیش در ۱۹۰۲ عنوان شد.

پیوستگی ژنتیکی[1]

قانون سوم مندل-اصل جور شدن مستقل- بیان می‌کند که اعضای جفت ژن‌های متفاوت در گامت‌ها، مستقل از هم جور می‌شوند (فصل ۱). به بیان ساده‌تر، الل‌های ژن‌ها در لوکوس‌های متفاوت، مستقل از هم جدا می‌شوند. اگرچه این موضوع برای ژن‌های روی کروموزوم‌های متفاوت صحت دارد اما برای ژن‌هایی که روی یک کروموزوم قرار دارند همیشه درست نیست که در این حالت گفته می‌شود ژن‌ها سینِ تنیک[2] هستند یا پیوستگی دارند.

اگر دو لوکوس روی یک کروموزوم طوری نزدیک یکدیگر قرار گرفته باشند که الل‌ها در این لوکوس‌ها اغلب بیشتر باهم (تا این‌که جداگانه) به ارث برسند گفته می‌شود این لوکوس‌ها پیوسته‌اند. هر چه دو لوکوس به‌هم نزدیک باشند بعید به نظر می‌رسد که به واسطه کراسینگ اور یا نوترکیبی در طی میوز I از هم جدا شوند (شکل ۵-۷).

1. Genetic linkage
2. synteny

جدول ٤-٧ افزایش مقاومت فرضی که در هتروزیگوت‌ها می‌تواند مسئول حفظ بیماری‌های ژنتیکی گوناگون در جمعیت‌های ویژه باشد

بیماری	الگوی توارث	ناحیه	مقاومت برتری
بیماری سلولی داسی شکل	AR	مناطق گرمسیری افریقا	مالاریای فالسی پاروم
الفا بتا تالاسمی	AR	مدیترانه و جنوب شرقی اسیا	مالاریای فالسی پاروم
نقص G6PD	XLR	مدیترانه	مالاریای فالسی پاروم
فیبروز کیستی	AR	اروپای غربی	توبر اسکلروزیس، طاعون، وبا
بیماری تای ساکس	AR	یهودیان اروپای شرقی	توبر اسکلروزیس
هایپر پلازی بیماری ادرنال	AR	اسکیموهای یوپیک	انفولانزاB
دیابت تیپ دو	AD	سرخپوستان پریما و سایرین	گرسنگی دوره ایی
فنیل کتونوری	AR	اروپای غربی	کاهش سقط خودبخودی

الل‌های بهم پیوسته روی یک کروموزوم یکسان همراه با مارکرهای مرتبط به آنها به عنوان «**فاز پیوستگی**»[1] در نظر گرفته می‌شوند. بنابراین در کروموزوم‌های والدی در شکل ۵-۷ قسمت (C)، آلل‌های A و B مانند a و b پیوسته‌اند، در حالی که آللهای A و b به‌علاوهٔ a و B در حالت ناپیوستگی (ترانس) قرار دارند.

کسر نوترکیبی

کسر نوترکیبی[2] که معمولاً با تتا θ نشان داده می‌شود، مقیاسی از فاصلهٔ دو لوکوس است یا به‌عبارت دقیق‌تر بیان‌کننده احتمال وقوع کراسینگ اور بین آنها خواهد بود. اگر دو لوکوس به‌هم پیوسته نباشند بنابراین تتا برابر ۰/۵ است زیرا به‌طور میانگین ژن‌ها درلوکوس‌های ناپیوسته در ۵۰% تمام میوزها از یکدیگر جدا می‌شوند. اگر θ برابر ۰/۰۵ باشد این بدان معنی است که به‌طور میانگین الل‌های هم مکان (سین تنیک) به احتمال ۱۹ بار از ۲۰ (۱۹/۲۰) بار باهم جدا می‌شوند که یعنی یک کراسینگ اور در بین (۱/۲۰) میوز آنها رخ خواهد داد.

سانتی‌مورگان‌ها

واحد اندازه‌گیری پیوستگی ژنتیکی به‌صورت «**یک واحد نقشه‌برداری**» یا «**یک سانتی‌مورگان** (cM)» شناخته می‌شود. اگر دو لوکوس، یک سانتی مورگان فاصله داشته باشند، بین آنها به‌طور متوسط یک کراسینگ اور در طی هر ۱۰۰ میوز رخ می‌دهد (θ=۰,۰۱). سانتی‌مورگان‌ها برآوردی از **فاصله ژنتیکی** یا پیوستگی بین دو لوکوس هستند. این مفهوم مشابه فاصله فیزیکی نیست که با جفت بازها اندازه‌گیری می‌شود (kb- کیلوباز: ۱۰۰۰ جفت باز، Mb- مگاباز: ۱ ۰۰۰ ۰۰۰ جفت باز).

1. linkage phase
2. recombination fraction

با مطالعات نوترکیبی، تخمین زده شده که ژنوم انسان در مردان حدوداً ۳۰۰۰ سانتی مورگان طول دارد. از آنجایی که طول فیزیکی ژنوم هاپلوئید انسانی تقریباً bp ۱۰۹* ۳ است، یک سانتی مورگان تقریباً معادل ۱۰ به توان ۶ جفت باز می‌باشد (۱MG یا ۱۰۰۰kb). با این وجود رابطهٔ بین واحد نقشهٔ پیوستگی و طول فیزیکی خطی نیست. به‌نظر می‌رسد که برخی از نواحی کروموزومی به‌طور ویژه‌ای مستعد نوترکیبی باشند که اصطلاحاً «نقاط داغ»[3] خوانده می‌شوند و بنابه دلایلی که درک نشده، نوترکیبی در طول میوز در مردان کمتر از زنان (که در مردان فاصله «پیوستگی» ژنوم ۴۲۰۰ سانتی مورگان تخمین زده شده است،) رخ می‌دهد. در انسان‌ها عموماً یک یا دو واقعهٔ نوترکیبی بین هر جفت کروموزوم همولوگ در میوز I وجود دارد که میزان کلی آن حدود ۴۰ نوترکیبی در کل ژنوم است. وقایع نوترکیبی، در نزدیکی سانترومرها نادر اما در نواحی تلومری نسبتاً شایعند.

آنالیز پیوستگی

در گذشته آنالیز پیوستگی ابزاری ارزشمند برای نقشه‌برداری ژن‌ها بوده است. اما امروزه با تکمیل توالی‌یابی ژنوم انسان و تکنولوژی نسل‌های اینده به وفور قابل انجام است و اصول آن هنوز در مطالعات گسترده همراهی ژنومی به کار می‌رود. آنالیز آن بر پایه مطالعه «جداسازی بیماری» همراه با نشان‌گرهای (مارکر) چندشکلی برای هر کروموزوم در خانواده‌های بزرگ بکار می‌رود. در اخر، نشان‌گری (مارکری) که مشخص شود بیشتر از آنچه مورد انتظار است همراه با بیماری تفکیک می‌شود بدین معنی است که نشان‌گر و لوکوس بیماری به‌هم پیوسته‌اند. آنالیز ریاضی این قضیه بسیار پیچیده خواهد بود به‌ویژه اگر تعداد زیادی نشان‌گر (مارکر) مجاور هم استفاده شود مانند آنچه در **آنالیز پیوستگی**

3. hot spots

جدول ۵-۷ ساختار مورد انتظار خواهر برادرها در یک جمعیت فرضی که حاوی ٦٤ دسته خواهر برادر هر کدام با ۳ نفر میباشد که والدین انها هر دو ناقل یک بیماری مغلوب اتوزومی هستند.

تعداد افراد مبتلا در رابطه خواهر برادرها	ساختار رابطه در خواهر برادر	تعداد روابط	تعداد افراد مبتلا	کل تعداد افراد در ساختار
۳	■■■	۱	۳	۳
۲	□□■	۳	۶	۹
	□■■	۳	۶	۹
	■□■	۳	۶	۹
	■□□	۹	۹	۲۷
۱	□■□	۹	۹	۲۷
	□□■	۹	۹	۲۷
	□□□	۲۷	۰	۸۱
۰		۶۴	۴۸	۱۹۲
جمع				

چندنقطه‌ای[1] مورد استفاده قرار می‌گیرد با این همه، اصل پایه‌ای ان نسبتاً واضح است و شامل استفاده از نسبت‌های احتمال یعنی لگاریتم‌هایی که به‌عنوان امتیازات LOD (logarithm of odds) شناخته می‌شوند می‌باشد.

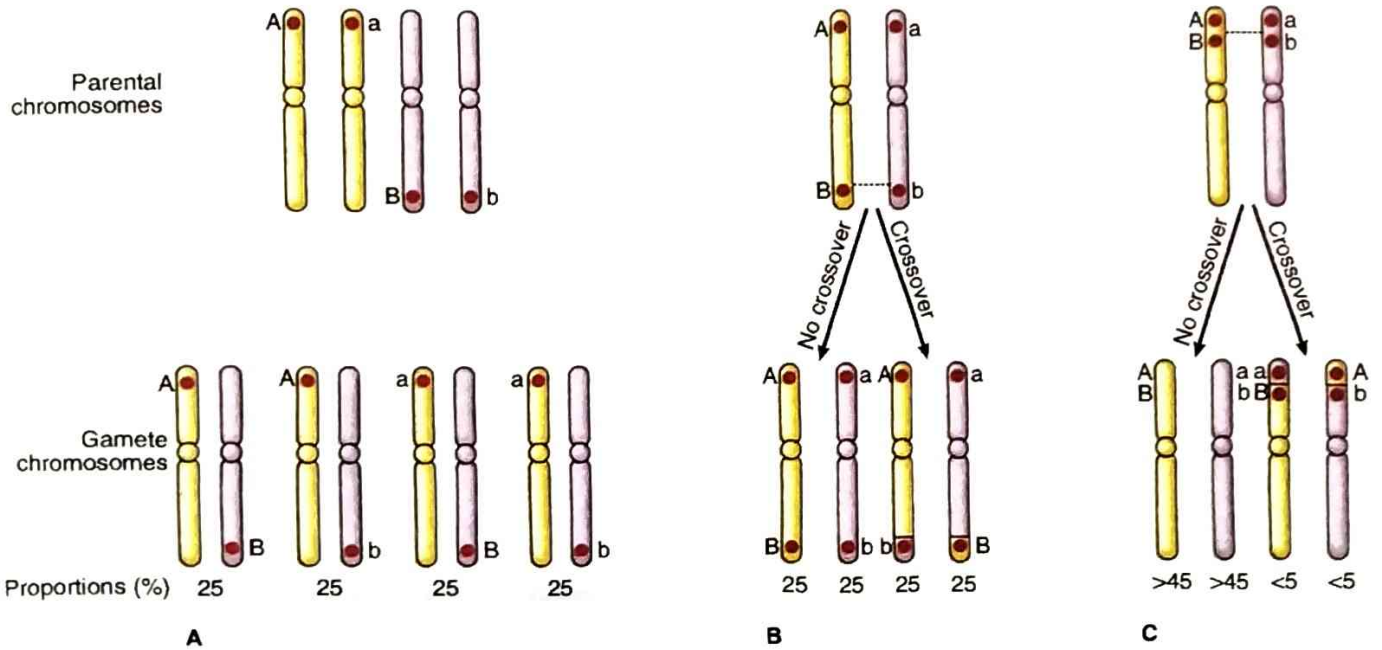
امتیازات LOD

به هنگام مطالعهٔ تفکیک الل‌ها در دو لوکوس که می‌توانند پیوسته باشند یک سری از «نسبت‌های احتمال» برای مقادیر متفاوت کسر نوترکیبی θ با دامنه‌ای از ۰ تا ۰/۵محاسبه می‌شود. «نسبت احتمال»[2] برای یک مقدار مورد نظر θ برابر است با احتمال داده‌های مشاهده شده در صورتی که لوکوس‌ها به‌اندازهٔ نوترکیبی θ پیوسته باشند تقسیم بر احتمال داده‌های مشاهده شده در صورتی که لوکوس‌ها پیوسته نباشند (θ=۰٫۵). لگاریتم برمبنای ۱۰ این مقدار LOD یا Z خوانده می‌شود، به عبارت دیگر LOD(θ)=Log ۱۰[Lθ/L(۰٫۵)]. لگاریتم‌ها به این دلیل استفاده می‌شوند که جمع کردن نتایج حاصل از خانواده‌های مختلف را ممکن می‌سازند.برای مثال وقتی که یک مقاله پژوهشی گزارش می‌کند که پیوستگی بین یک بیماری با یک نشان‌گر (مارکر) DNA با امتیاز LOD (Z)= 4 در کسر نوترکیبی θ=۰٫۵ شناسایی شده است، این بدین معنی است که در خانواده‌های مطالعه شده نتایج نشان می‌دهند که احتمال پیوستگی ژن بیماری و لوکوس نشان‌گر (مارکر) ۱۰۴ بار بیشتر از پیوسته نبودن آنهاست. توافق عمومی بر این است که امتیاز LOD = 3+ و بیشتر را تایید برپیوستگی در نظر بگیرد بدین معنی خواهد شد که احتمال کلی این‌که لوکوس‌ها پیوسته باشند تقریباً ۱۰۰۰ به ۱ به نفع پیوستگی است. با توجه به اینکه یک احتمال پیشین مطرح است به اینصورت که فقط به احتمال ۵۰/۱ دو لوکوس مشخص می‌توانند با هم پیوسته باشند، پس در صورتیکه LOD = 3+ باشد به مفهوم آن است که احتمال کلی آنکه دو لوکوس بهم پیوسته باشند تقریبا ۲۰/۱ یا [۱۰۰۰*۵۰/۱] می‌باشد. اهمیت وارد کردن احتمالات قبلی در محاسبه در تئوری احتمال براساس فرضیه Bayes در بحث شده است.

یک مثال ساده

سه نسل از یک خانواده را که در آن چند نفر یک بیماری اتوزومی غالب دارند درنظر بگیرید (شکل ۶-۷). الل‌های A و B در لوکوسی‌هستند که قرار است جهت پیوستگی با لوکوس بیماری مورد آزمون قرار گیرد.

1. multipoint linkage analysis
2. likelihood ratio



شکل ۵-۷ تفکیک الل‌های دو لکوس در میوز A) لکوسها بر روی کروموزوهای مختلف هستند و در B) انها بروی یک کروموزوم هستند اما با فاصله زیادی از هم قرار گرفتند این لوکوس‌ها با هم پیوسته نبوده و به طور مستقل از هم تفکیک می‌شود در C) لکوس‌ها در مجاور هم قرار دارند پس جدا شدن آنها توسط کراسینگ اور بعید است (پیوسته اند)

بـــرای تعیین این‌که این دو لوکوس احتمالاً پیوســـته‌اند، امتیاز LOD برای مقادیر مختلف θ محاسبه می‌شود. مقداری θ که بالاترین امتیـــاز LOD را نتیجه دهد به‌عنوان بهترین برآورد کسر نوترکیبی درنظر گرفته می‌شود. این روش به‌نام «روش حداکثر احتمال»[1] شناخته می‌شود.

برای نشـــان دادن اصل زیربنایی، امتیاز LOD برای θ =۰/۰۵ محاسبه می‌شـــود. اگر θ برابر ۰/۰۵ باشـــد پس لوکوس‌ها پیوســـته‌اند که در این صـــورت در فـــرد ژن بیماری و ژن نشـــان‌گر B در فرد II2 باید روی یک کروموزوم قرار گرفته باشند زیرا هر دوی این صفات از مادر به ارث رسیده‌اند. پس در فرد II2 فاز یا حالت پیوســـتگی به این صورت اســـت که الل بیماری و الل B با هم پیوســـتگی دارند بنابراین احتمال این‌که فرد III1 بیمار شود و همچنین ژن نشانگر (مارکر) B را به ارث برده باشـــد برابر ۰/۹۵ (θ-1) است. نتیجه مشابهی برای ســـه نفر باقیمانده از برادران و خواهران تنی در نســـل سوم حاصل شـــده و مقدار ۴ (۰/۹۵) درصورت کسر حاصل می‌شود. اگر لوکوس‌ها پیوســـته نباشند احتمال مشاهدهٔ هر دوی آلل بیماری و نشـــان‌گر B در فرد III1 برابر ۰/۵ است. نتیجهٔ مشـــابهی برای سه خواهر و برادر او به ارزش ۴ (۰/۵) در مخرج کسر به‌دست می‌آید.

بنابرایـــن امتیاز LOD برای این خانـــواده با مقدار θ=0.05 برابر است با:

Log10(0.95)4/(0.5)4=log1013.032=1.12

برای θ=0 ارزش امتیاز LOD برابر است با:

log 10 (14.054)=Log1016=1.20

برای ارزش امتیاز برای LOD θ=0.1 برابر است با:

Log10(0.94.054)=Log10(10.498)=1.02

بالاترین مقدار امتیاز LOD برای θ=0 به‌دست می‌آید که مطابق با این حقیقت می‌باشـــد که اگر لوکوس بیماری و نشـــان‌گر پیوسته باشند پس بین دو لوکوس، هیچ نوترکیبی‌ای در افراد نسل III وجود نداشته است.

برای تأیید پیوستگی، خانواده‌های دیگری باید مطالعه شوند تا با جمع همهٔ نتایج، امتیاز LOD=+3 یا بیشتر به‌دست آید. امتیاز LOD=-2 یا کمتر دلیل عدم پیوســـتگی لوکوس‌هاست. این تایید کمتر ســـخت گیرانه برای اثبات عدم پیوستگی (یعنی امتیاز LOD =-2 در مقایســـه با +3 برای اثبات پیوستگی) به این دلیل است که با احتمال زیاد دو لوکوس پیوسته نیستند.

آنالیز پیوستگی چندنقطه‌ای

نتایج اولیه انالیز پیوســـتگی با اســـتفاده از تعداد محدودی از مارکرها معمولا با، آنالیز پیوســـتگی چند نقطه‌ای که توســـط گروهی از نشـــانگرهای (مارکر) پلی‌مورفیک شناخته شده جهت

1. maximum likelihood method

نقشه برداری منطقه مرتبط با بیماری انجام می‌شود و سبب می‌شود شناسایی دقیق‌تر از جایگاه احتمالی لوکوس بیماری در فاصله‌ای تقریبی که قبلا تعریف شده است انجام شود. یک برنامه کامپیوتری، احتمال کلی موقعیت لوکوس بیماری را در رابطه با لکوس مارکر محاسبه و یک نمودار از عدد موقعیت در مقابل فاصله نقشه ترسیم می‌کند. در این نمودار قله‌ها موقعیت‌های احتمالی لکوس بیماری را معرفی می‌کنند ضمن اینکه بلندترین قله محتمل ترین جایگاه است. فرورفتگی‌ها بین دو قله نیز جایگاه‌های مارکرهای پلی مرفیک را نشان می‌دهد.

نقشه‌برداری اتوزیگوسیتی

این آنالیز پیوستگی برای نقشه‌برداری تعداد زیادی از بیماری‌های اتوزومی مغلوب استفاده شده است. **اتوزیگوسیتی** زمانی رخ می‌دهد که افراد به‌علت همسانی نسل‌هایی که از یک جد مشترک هستند، در بعضی لوکوس‌های هموزیگوت هستند. در یک شجره‌نامه درون زادآوری[1] (ازدواج خویشاوندی) واجد ۲ یا تعداد بیشتری فرزند با یک بیماری اتوزومی مغلوب نادر بسیار محتمل است که فرزندان نه تنها در لوکوس بیماری بلکه

در لوکوس‌های پیوسته نزدیک به آن هموزیگوت باشند. به‌عبارت دیگر همهٔ بیماران در یک خانواده با ازدواج خویشاوندی برای نشان‌گر (مارکر)های ناحیهٔ پیرامون لوکوس بیماری هموزیگوت هستند (شکل ۸-۷). بنابراین می‌توان با جستجوی ژنوم برای مناطق مشترک هموزیگوسیتی در تعدادی از افراد مبتلای خویشاوند،و خواهر برادر مبتلا این امکان وجود دارد که تعداد محدودی از نواحی هموزیگوت مشترک یافت شوند. انتظار می‌رود که یکی از مناطق هموزیگوت مربوط به ژن عامل بیماری باشد و پس از آن می‌توان توالی‌یابی ژن کاندید شده را انجام داد.

نقشه برداری اتوزیگوسیتی، تکنیکی به‌ویژه قدرتمند برای شناسایی ژن در مواردی است که امکان بررسی بیش از یک شاخه از شجره نامه‌های بزرگ با ازدواج خویشاوندی[2] وجود دارد. برای مثال ژنهای عامل بیماری نادر که توارث اتوزومی مغلوب دارند مانند فقدان شنوایی حسی عصبی، دیسپلازی‌های اسکلتی متنوع و میکروسفالی‌های اولیه به این شیوه یافت شده‌اند.

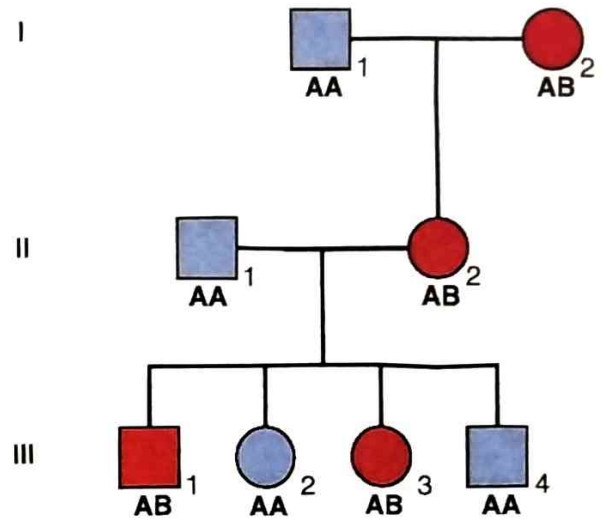
عدم تعادل پیوستگی

عدم تعادل پیوستگی[3] به‌طور رسمی به‌صورت همراهی دو الل در لوکوس‌های پیوسته، با فراوانی بیشتر از آنچه از مورد انتظار است، تعریف می‌شود و این مفهوم همین‌طور به‌عنوان همراهی **اللی** نیز خوانده می‌شود. این اصطلاح و مفهوم مربوط به مطالعه بیماری در «**جمعیت‌ها**» به‌جای «**خانواده‌ها**» است. در مطالعه «خانواده‌ها» ارتباط بین الل‌های ویژه و بیماری مورد سؤال، تنها درون یک خانواده منفرد درست باقی می‌ماند؛ در یک خانواده بیمار جداگانه، ممکن است الگوی متفاوتی از الل‌ها یا نشان‌گرها (مارکر)، در همان لوکوس، ارتباط با بیماری را نشان دهند، زیرا الل‌ها خودشان چندشکلی یا پلی مرف هستند. دلیل منطقی برای مطالعهٔ ارتباط اللی در **جمعیت‌ها** برمبنای این فرض است که چند نسل پیش، جهشی در یک فرد founder (بنیان‌گذار یک گروه) رخ داده و هنوز این جهش مسبب بیماری است. اگر این موضوع درست باشد، الگوی نشان‌گرها (مارکر) در ناحیه‌ای کوچک نزدیک به ژن جهش یافته باقی مانده که **هاپلوتایپ بنیان‌گذار**[4] گفته می‌شود.

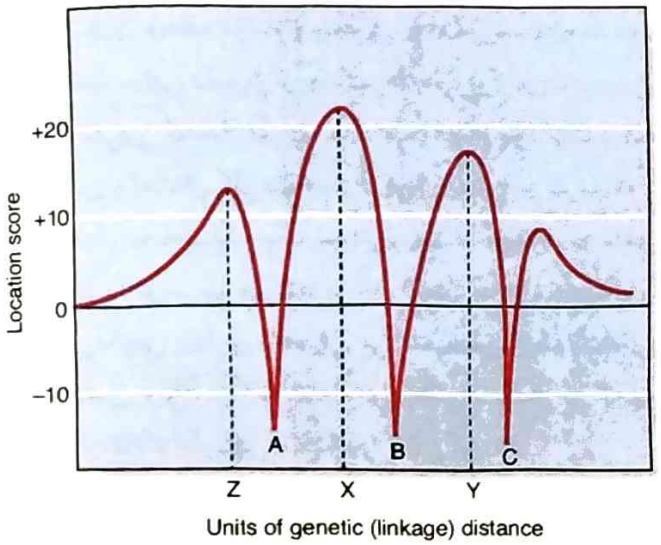
اصول زیربنایی مورد استفاده در نقشه‌برداری شبیه مواردی است که برای آنالیز پیوستگی در این خانواده‌ها استفاده شده و تفاوت در درجه خویشاوندی افراد مورد مطالعه است. در شجره‌نامه نشان داده شده در شکل ۶-۷ تایید پیوستگی ژن بیماری با الل مارکر یا نشان‌گر B به‌دست آمد. فرض کنید که مطالعات فراوانتر، پیوستگی این لوکوس‌ها و این که الل‌های A و B فراوانی برابر و معادل ۰/۵ دارند را تأیید کنند. منطقی است که انتظار داشته باشیم که در تقریباً ۵۰% خانواده‌ها ژن بیماری با الل A و در ۵۰% بقیه با الل B در پیوستگی باشد. با این وجود، چنانچه الل بیماری تقریباً منحصراً با یک الل نشان‌گر ۰(مارکر) ویژه در پیوستگی باشد، این حالت مثالی از عدم تعادل پیوستگی خواهد بود.

تعیین عدم تعادل پیوستگی در یک بیماری به‌خصوص، پیشنهاد می‌کند که جهش ایجادکنندهٔ بیماری نسبتاً به تازگی رخ داده و این‌که لوکوس مارکر مطالعه شده، در پیوستگی بسیار نزدیک به لوکوس بیماری می‌باشد. با این وجود ممکن است مشکلاتی در تفسیر داده‌های هاپلوتایپ وجود داشته باشد که عدم تعادل پیوستگی را پیشنهاد کند. سایر دلایل ممکن برای عدم تعادل پیوستگی شامل این مواردند: ۱) رشد سریع جمعیت‌های ایزوله ژنتیکی که منجر به نواحی بزرگی از همراهی اللی در سراسر ژنوم می‌شود؛ ۲) انتخاب، که به این طریق الل‌های ویژه توانایی تولیدمثلی را افزایش یا کاهش می‌دهند؛

1. Inbred
2. autozygosity
3. linkage disepuilibrium
4. founder haplotype



شکل ۶-۷ شـجره‌نامه با سه نسـل معین کننده تفکیک یک بیماری اتوزوم غالب و الل‌های A ,B در یک لوکوس اسـت که ممکن است با لوکوس بیماری پیوسته باشد یا خیر



شکل ۷-۷ آنالیز پیوسـتگی چند نقطه‌ای. A,B,C نشان دهنده ارتباط پیوستگی سـه لوکوس مارکرهای چند شکل یا پلی مورفیک می‌باشند X,Y,Z ترتیب احتمالات موقعیت‌های احتمالی لوکوس بیماری است.

۳) ترکیب شـدن جمعیتی که در آن زیرگروه‌های جمعیت بـا الگوهای متفاوت از فراوانی‌های اللی برای یک مطالعه منفرد، مخلوط شده باشند. جهت بررسی مورد سوم می‌توان از رویکردی بهره گرفت کـه از کنترل بر پایه خانواده‌ها و بررسـی الل‌های انتقال‌یافته با اسـتفاده از روشـی که آن را آزمون عدم تعادل و انتقال گویند، اسـتفاده کـرد. این رویکرد از ایـن واقعیت بهره می‌گیـرد که الل‌های انتقال‌یافته و انتقال‌نیافته از یک والد معین، مشـاهدات دوتایی هسـتند و انتقال ترجیحی یک الل را نسبت بـه الل دیگر در تمام والدین هتروزیگـوت آزمایش می‌کند. این تکنیـک در میان تمام تکنیک‌های دیگر، برای مطالعات برمبنای جفـت برادرها و خواهرهای تنی که بـا بیماری یا وضعیت تحت مطالعه مغایرت دارند به‌کار برده شده است.

مداخله پزشکی و اجتماعی

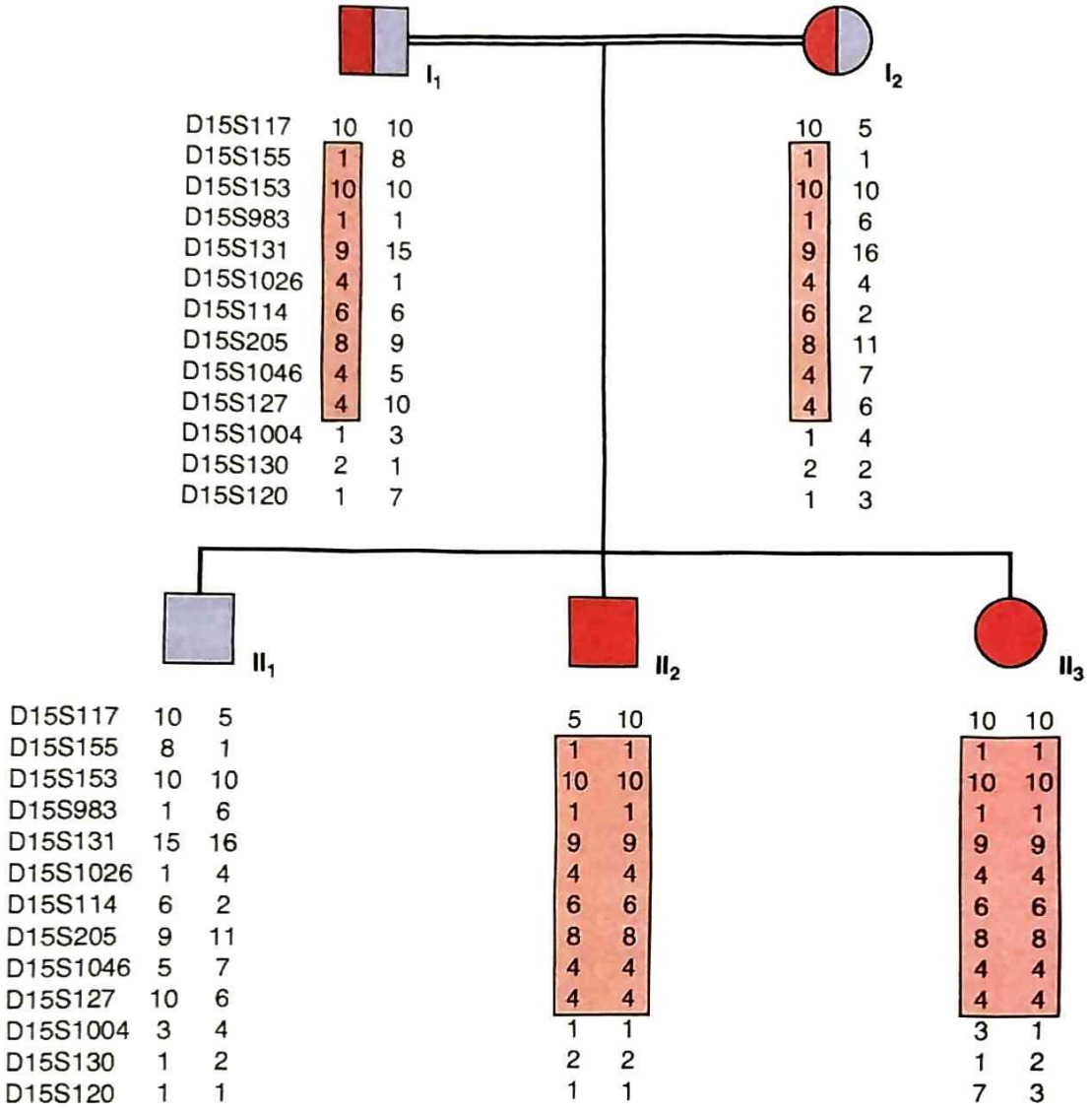
توانایی پزشکی مدرن در بیمارانی با اختلالات شدید، آنها را قادر می‌سـازد تا مدت زمان طولانی‌تری زنده بمانند و شایستگی بیولوژیکی آنها افزایش یابد و در نتیجه منجر به افزایش ژن‌های بـد در جامعه می‌شـود و به صورت بالقوه اثـرات زیانباری را به سـاختار ژنتیکی نسل بعدی بشـر تحمیل می‌کند. ولی نتایج آن در طولانی‌مـدت بی‌تأثیر اسـت زیرا در ارتباط بـا هر بیماری با استفاده بیشتر از آزمایشـات ژنتیکی پیش از تولد جبران می‌شود که برای بسیاری از آنها نگرانی‌هایی به لحاظ اخلاقی وجود دارد. (فصل ۲۲)

بحث اخلاقی بسیار مهم است که با توجه به اثرات طولانی مـدت انتخاب مصنوعی علیه یا به نفع اختلالات ژنتیکی با توجه به الگوی وراثتی آنها، بایستی مورد توجه قرار گیرد.

بیماری‌های اتوزومی غالب

اگر هر کسـی که یک بیماری اتوزومی غالب دارد، به‌طور موفقیت‌آمیزی بـرای عدم تولیدمثل تشـویق شـود، شیوع آن بیماری به‌سـرعت کاهش خواهد یافـت و تمام موارد بیماری در آینـده، تنها در نتیجهٔ جهش‌های جدیـد خواهد بود. به ویژه این کار اثر چشمگیری روی شـیوع وضعیت‌های نسبتاً خفیف مانند هایپرکلسـترولمی خانوادگی خواهد داشـت کـه در آن قابلیت تولیدمثلی ژنتیکی نزدیک به یک است.

دیگـر این‌که اگر درمان موفقی برای تمام بیماران اتوزومی غالبی که در حال حاضر کاهش چمشگیری در توانایی تولیدمثلی دارند، در دسـترس باشـد، یک افزایش ناگهانی در فراوانی ژن بیماری به‌وجود خواهد آمد که در ادامه به مرور به سـطح تعادلی جدید می‌رسـد. اگر همه افرادی که بیماری اتوزومی غالب دارند، در یک زمـان، در کودکی می‌مردند (F=0) پس میزان بروز افراد بیمار 2 μ می‌شد. اگـر درمان قابلیت تـولیدمثل را از صفر تا ۰/۹ افزایش دهد، شـیوع بچه‌های بیمار در نسـل بعد تا 2 μ بسته به جهش‌های جدید به اضافه‌ی 8/1 μ به ارث رسیده، افزایش خواهد یافت که برابر 8/3 μ می‌شود. نهایتاً تعادل جدیدی به‌دست خواهد آمد که تا آن موقع، شیوع بیماری ده برابر افزایش خواهد یافت تا



شکل ۸-۷ نقشه‌برداری اتوزیگوستی در یک خانواده با بیماری نقص در تشکیل استخوان‌های مهره‌ای دنده‌ای (spondylocostal dysostosis) پدر فرد I1 برادر پدر بزرگ فرد I2 است ناحیه هموزیگوستی توسط مارکرهای D15S155,D15S127 تعیین شده است بعدا مشخص شد که جهش در ژن MESP2 علت بیماری در این شجره است

20 μ برسد. این رقم می‌تواند با فرمول $\mu = [I(1-F)]/2$ (فصل ۶) به‌سادگی محاسبه شود که به طریق دیگر می‌توان به‌صورت $I=2\mu/(1-f)$ بیان کرد. نتیجه خالص آن است که سهم بچه‌های بیماری که از بین رفته اند کمتر خواهد شد (از ۱۰۰% به ۱۰% کاهش یافته) اما تعداد کلی بیماران بسیار بیشتر خواهد شد اگرچه تعداد واقعی‌ای که از بیماری می‌میرند بدون تغییر در 2 μباقی خواهد ماند.

بیماری‌های اتوزومی مغلوب

برخلاف یک بیماری اتوزومی غالب، انتخاب مصنوعی علیه یک حالت اتوزومی مغلوب، تنها یک اثر بسیار کندی خواهد داشت. دلیل این تفاوت این است که در حالت‌های اتوزومی مغلوب در یک جمعیت، اکثر ژن‌ها در هتروزیگوت‌های سالم وجود دارند که تحت تأثیر اندازه گیری انتخاب قرار نخواهند گرفت. می‌توان دید که اگر انتخاب کاملی علیه یک بیماری اتوزومی مغلوب وجود داشته باشد، به‌طوری‌که هیچ هموزیگوتی تولیدمثل نکند تعداد نسل‌های (n) مورد نیاز برای تغییر فراوانی الل از q0 به qn برابر $1/q_n - 1/q_0$ است. بنابراین برای بیماری با بروز تقریبی یک در ۲۰۰۰ و فراوانی الل تقریباً یک در ۴۵، اگر تمام بیماران از تولیدمثل خودداری کنند، پس بیش از ۵۰۰ سال (۱۸ نسل) زمان لازم است تا میزان بروز بیماری به نصف یابد و بیش از ۱۲۰۰ سال (۴۵ نسل) زمان لازم است تا فراوانی ژن بیماری به نصف برسد (با فرض میانگین زمان نسلی ۲۷ سال).

حـــال موقعیت مخالف آن را در نظـــر بگیرید که در آن اثر انتخاب علیه یک بیماری اتوزومی مغلوب وخیم به‌خاطر پیشرفت درمان پزشـــکی کاهش بیابد. بیشـــتر افراد بیمار به دوران بلوغ خواهند رســـید و الل جهش‌یافته را به فرزندانشان منتقل خواهند کرد. نتیجه این خواهد بود که فراوانی الل جهش‌یافته تا رسیدن به تعادلی جدید افزایش خواهد یافت. با استفاده از فرمول $\mu=I(1-F)$ می‌توان نشان داد که وقتی سرانجام تعادل جدید به‌دست می‌آید، افزایشی در قابلیت تولیدمثلی از صفر به ۰/۹ رخ داده و افزایش ده برابری را در شیوع بیماری نتیجه می‌دهد.

بیماری‌های مغلوب وابسته به X

وقتی به اثرات انتخاب علیه این بیماری‌ها توجه می‌شـــود ضروری اســـت که ایـــن واقعیت که جمعیـــت بزرگی از ژن‌های مربوط در زنان کاملاً سالم ناقل وجود دارند درنظر گرفته شود که اغلب از وضعیت ناقل بودن خود بی‌خبرند. برای یک حالت بسیار وخیم مثل دیستروفی عضلانی دوشن با قابلیت تولیدمثلی برابر با صفر در مردان بیمار، انتخاب هیچ تأثیری ندارد مگر این‌که زنان ناقـــل تصمیم به محدود کردن خانواده‌های خود بگیرند. اگر تمام زنان ناقل بخواهند که هیچ بچه‌ای نداشـــته باشند میزان بروز تا دوسوم کاهش خواهد یافت یعنی از 3μ به μ می‌رسد.

احتمال بســـیار پذیرفتنی‌تر این است که درمان مؤثر برای این بیماری‌ها پیدا خواهد شـــد. این امر منجر به افزایشـــی پایدار در میزان بروز بیماری می‌شـــود. برای مثال افزایشـــی در قابلیت تولیدمثل از صفر تا ۰/۵، بـاعث دو برابر شدن شیوع این بیماری همزمان تا برقراری تعادل جدید خواهد شد. این موضوع می‌تواند با استفاده از فرمول $\mu=[IM(1-F)]/3$ محاسبه شود

جمع‌بندی

در حقیقت پیش‌بینی اثر بلندمدت مداخله پزشکی در شیوع و ظرفیت (بار) بیماری ژنتیکی بی‌نهایت مشـــکل اســـت. اگرچه درست است که پیشـــرفت‌هایی در درمان پزشـــکی می‌تواند به افزایش بار ژنتیکی در نســـل‌های آینده منتهی شود، اما به همان اندازه نیز ممکن اســـت که ژن درمانی موفق فشـــار ناشی از این بیماری‌ها را از نظر ناراحتی‌های انســـانی تسکین دهد. بعضی از این مباحث، می‌تواند ســـال‌ها پیش به‌خاطر دیگر پیشـــرفت‌های بزرگ پزشکی مثل کشف انسولیـــن و آنتـــی‌بیوتیک‌ها مطرح شده بـاشد که مسائل اقتصادی شدیدی را در زمینه صنعت داروسازی و پیر شدن جمعیت داشته‌اند. در نهایت اینکه چگونه جامعه بتواند این چالش‌ها و موفقیت‌ها کنار بیاید شاخص تمدن آن می‌باشد.

مفاهیم بنیادی

۱- برطبق اصل هاردی‌واینبرگ ســـهم نسبی ژنوتیپ‌های ممکن در یک لوکوس ویژه از یک نسل به نسل دیگر ثابت باقی می‌ماند.

۲- عواملی که ممکن است تعادل هاردی‌واینبرگ را به‌هم بزنند شامل آمیـــزش غیرتصادفی، جهش، انتخاب به نفـــع یا علیه یک ژنوتیپ به‌خصوص، اندازهٔ کوچک جمعیت و مهاجرت هستند.

۳- اگر یک بیماری اتوزومی مغلوب در تعادل هاردی‌واینبرگ باشـــد، فراوانی فرد ناقل می‌تواند به‌وسیله دو برابر کردن مربع ریشهٔ شیوع بیماری تخمین زده شود.

۴- نـــرخ جهش برای یک بیماری اتوزومی غالب می‌تواند مســـتقیماً با تخمین نســـبت جهش‌های جدید بین همهٔ اعضای یک نســـل اندازه‌گیری شود. تخمین‌های غیرمســـتقیم مقادیر جهش می‌تواند با استفاده از این فرمول‌ها محاسبه شود:

برای وراثت اتوزومی غالب $[I-(1-F)]/2$

برای وراثت اتوزومی مغلوب $I(1-F)$

برای وراثت وابسته به X مغلوب $[1^M (1-F)]/3$

۵- از برخی جهات، بیماری‌های نادر تک‌ژنی، می‌توانند شیوع بالایی را در یک جمعیت کوچک نشان دهند که به‌خاطر یک اثر بنیانگذار به همراه جدایی ژنتیکی است.

۶- وقتـــی یک بیماری اتوزومی مغلوب وخیم شـــیوع نســـبتاً بالایی در یـــک جمعیت بزرگ دارد احتمالاً ایـــن موضوع مربوط به مزیت هتروزیگوتی است.

۷- لوکوس‌های بســـیار مجاور روی یک کروموزوم به‌صورت پیوسته تلقی می‌شوند چنانچه ژن‌های این لوکوس‌ها در طی بیش از ۵۰% از میوزها باهم جدا شـــوند. کســـر نوترکیبی (θ) نشان می‌دهد که چگونه اغلب دوتا از چنین ژن‌هایی در میوز جدا خواهند شد.

۸- امتیاز LOD یک شـــاخص ریاضی از احتمال نسبی پیوستگی دو لوکوس اســـت. امتیاز LOD 3+ یا بیشـــتر به‌عنوان تأیید پیوستگی درنظر گرفته می‌شود.

۹- اصل نقشـــه کشـــی هتروزیگوســـیتی (یا هموزیگوسیتی) کشف بسیاری از ژنها را برای اختلالات مغلوب اتوزومی تسهیل می‌کند.

فصل ۸

محاسبه خطر

آنجا که قوانین ریاضی به واقعیت اشاره دارند، قطعی نیستند و آنجا که قطعی‌اند ربطی به واقعیت ندارند.

آلبرت اینشتین

یکی از مهم‌ترین ابعاد مشـــاوره ژنتیک بررسی میزان خطر است که اغلب به‌عنوان خطرعود مجدد خوانده میشود (فصل۲۱). تخمین خطر عود مجدد معمـــولاً احتیاج به توجه دقیق و درنظر گرفتن موارد زیر دارد:

۱. تشـــخیص بیمـــاری، الگـــوی وراثـــت آن و اطلاعات اپیدمیولوژیک در زمینه‌ی سابقه‌ی بیماری

۲. آنالیزو تحلیل دقیق شجره نامه‌ی خانوادگی

۳. نتایج آزمون‌هایی که می‌توانند شامل مطالعات پیوستگی با استفاده از مارکرهای

DNA و احتمـــالاً دربرگیرنده اطلاعـــات بالینی حاصل از تحقیقات اســـتاندارد باشـــند. گاهی اوقات بررســـی میزان خطر می‌تواند کاملاً ساده باشـــد با این وجود بسیاری از مواقع عواملی می‌توانند باعث مشکل‌تر شدن محاسبه شوند.

برای مثـــال مادری کـــه دارای یک فرزند پســـر مبتلا به بیماری وابسته به x مغلوب است که تنها فرد مبتلا در این خانواده محســـوب میشود، ســـوالی راجع به خطر عود مجدد این بیماری برای فرزند بعدی‌اش را مطرح میکند، با وجود اینکه ســـوال ساده است اما پاسخ به این سوال بسیار مشکل خواهد بود که در ادامه‌ی این فصل روشـــن خواهد شد. پیش از هر اقدام بیشتری، ضروری اســـت که احتمال و راه‌های مختلف بیان آن را با یکدیگر بررسی کنیم. احتمال یک رخداد را می‌توان به‌صورت عددی، یا صحیح‌تر، نســـبت دفعاتی که آن رخداد در مجموعهٔ زیـــادی از حوادث رخ می‌دهد، تعریف کرد. به‌طور قراردادی، احتمال به‌صورت نســـبتی از یک نشـــان داده می‌شود به‌طوری که احتمال صفر یعنی هرگز رخدادی مشاهده نخواهد شد در حالی‌که احتمال یک یعنی این‌که آن رخداد همیشه مشاهده خواهد شد.

بنابراین احتمال ۰٫۲۵ نشـــان می‌دهد که به‌طور میانگین، یک رخداد (پیامد) یـــا حادثه ویژه به‌صورت ۱ از ۴ مورد یا ۲۵% مشاهده خواهد شد. احتمال این‌که این پیامد رخ ندهد ۰/۷۵ است که می‌تواند به‌صورت شـــانس ۳ از ۴ تا یا ۷۵% نیز بیان شـــود. به‌بیان دیگـــر این احتمال می‌تواند به‌صورت شـــانس ۳ به ۱ در مقابل شانس ۱ به ۳ به نفع مشاهده نتیجه مورد نظر، مطرح گردد. در این فصل تا جایی که ممکن باشـــد از کسرها استفاده می‌شود زیرا کسرها ســـاده‌تر از نسبت‌هایی از یک، که به‌صورت اعشاری بیان می‌شوند، قابل فهمند.

تئوری احتمال

برای محاسبهٔ ریســـک ژنتیکی، داشـــتن درکی اصولی از نظریه احتمال، ضروری اســـت. در رابطه با این نظریه تا آنجا که مربوط به مهارت‌های لازم برای مشـــاوره ژنتیکی باشـــد، در این فصل بحث خواهد شد.

قوانین جمع و ضرب

هنگامی که احتمال دو رخداد متفاوت را بررســـی می‌کنیم، ضروری اســـت مشخص شـــود که آیا آنها جمع نشـــدنی‌اند و یا مستقل از هم هستند. اگر این رخدادها جمع‌نشدنی باشند احتمال این‌که یک رخـــداد اولی یا رخداد دومـــی رخ بدهد برابر با جمع احتمـــال رخداد هرکدام بصورت جداگانه اســـت. که این اصل به «قانون جمع» مشهور است.

اگر چنانچه دو یا تعداد بیشـــتری رخداد مســـتقل باشـــند، پـــس احتمال این‌که هـــر دو واقعهٔ اول و دومـــی رخ دهند برابر

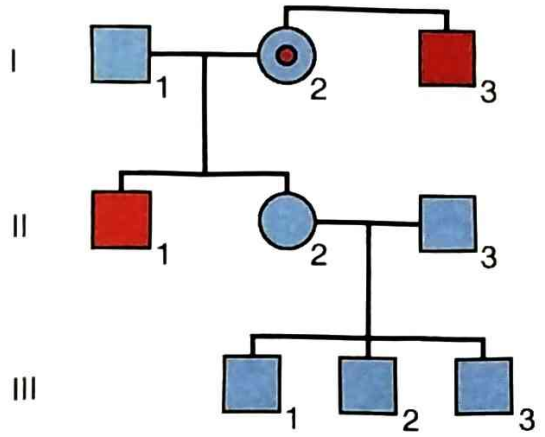
حاصل‌ضـرب احتمالات جداگانه آنهاسـت. اصلـی که «قانون ضرب» خوانده می‌شـود. برای درک بیشتر این مفهوم می‌توانید زوجـی را در نظر بگیرید که برای اولین بـارداری احتمال دختر (۱/۲) یا پسر شدن (۱/۲) فرزند آنها برابر با ۱ خواهد بود. اگر مادر با اولترا سـونوگرافی، حامل دوقلوی ناهمسان باشد پس احتمال این‌که هر دوی دوقلوها پسر بـاشند برابر است با ۱/۴=۱/۲×۱/۲.

قانون بایز (بیز)

قانون بایز که اولین بار توسـط توماس بایز ۱۷۶۱-۱۷۰۲ ابداع و بعد از مرگش در سال ۱۷۶۳ منتشر شد به‌طور گسترده‌ای در مشـاورهٔ ژنتیکی اسـتفاده می‌شـود. این قانون روشی بسیار ارزشـمند برای تعیین احتمال کلی یک حادثـه یا پیامد از قبیل وضعیت‌های حاملین را با توجه به تمام احتمالات پیشین یا اولیه (یعنی ناقل بودن یا نبودن) و سـپس تغییر دادن یا شرطی کردن این حالات با داشتن اطلاعاتی مانند نتایج آزمایشات و اطلاعات شجره نامه را فراهم می‌کند و نشان می‌دهد کدام یک محتمل‌تر و به واقعیت نزدیک‌تر اسـت. بنابراین، این قانون احتمال این‌که یـک حادثه رخ دهد را با احتمال این‌که رخ ندهد ترکیب می‌کند. این قانون کم و بیش برای مدت زیادی بدون استفاده و مسکوت ماند اما با علاقه‌مندی توسط ژنتیک‌دانان به‌کار گرفته شده است که در سال‌های اخیر، زیبایی، سادگی و مزیت‌های آن در بسیاری از زمینه‌های دیگـر مثل کار قانونی، آنالیز آماری و محاسـبات شناخته شده و بکار گرفته شده‌اند.

احتمال اولیه هـر رخدادی «احتمال پیشـین» آن خوانده می‌شـود و این مفهوم براساس اطلاعات اولیه یا اطلاعاتی که از قبل دردسترس هستند استوار است. مشاهداتی که این احتمالات پیشـین را تغییر می‌دهنـد، تعیین احتمالات شـرطی را ممکن می‌کنند. در مشاورهٔ ژنتیکی این مشاهدات معمولاً برمبنای تعداد فرزندان و یا نتایج آزمایشـات می‌باشد. به این شرایط «اطلاعات بعدی یا پسین» خوانده می‌شوند. احتمال حاصله برای هر حادثه یا پیامد احتمال ترکیبی یا مرکب آن نامیده می‌شود. احتمال نهایی هر رخداد احتمال پسین یا نسبی آن خوانده می‌شود که از تقسیم احتمـال ترکیبی برای آن واقعه بر جمع تمامی احتمالات ترکیبی به‌دست می‌آید.

این قضیه به سادگی قابل درک نیست! در تلاش برای کمی قابل فهم کردن آن به شـجره‌نامه‌ای با دو مرد (I3 و II1) که هر دو مبتلا به یک بیماری وابسـته به X مغلوب هستند توجه کنید (شکل ۱-۸). خواهر یکی از این مردان (فرد II2) مایل است بداند



شکل ۱-۸: در این شـجره نامه که توارث وابسته به x مغلوب را نشان میدهد، برای محاسـبه احتمال ناقل بودن فرد II2 باید به داشـتن سه فرزند پسر سالم این خانم توجه شود.

احتمال این‌که او ناقل باشـد چقدر است. مادر (I2) این دختر باید یک حامل باشد چون یک برادر بیمار و یک پسر بیمار دارد، یعنی او یک حامل اجباری است. بنابراین احتمال پیشین این‌که فرد II2 یک ناقل باشـد برابر ۱/۲ است. به طریق مشابه، احتمال پیشین این‌که فرد II2 ناقل نباشد برابر ۱/۲ است.

این که این خانم (II2) سـه پسر سالم دارد باید مورد توجه قـرار گیرد زیرا به‌طور فرضی، ایـن وضعیت، این‌که او یک ناقل باشد را غیرمحتمل می‌کند. قانون بایز راهی را برای کمی کردن این فرض فراهم می‌کند. از طریق این سـه پسـر سالم می‌توان «اطلاعات پسین» را فراهم آورد. احتمال شرطی این‌که سه پسر سالم داشته باشد، در صورتی که ناقل باشد برابر ۱/۲×۱/۲×۱/۲ و مساوی ۱/۸ است. این مقادیر درهم ضرب می‌شوند زیرا رخدادی مسـتقل‌اند که در آن سلامت یک پسر توسط سلامت برادرانش تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. احتمال شـرطی این‌که سه پسر سالم داشته باشد، درصورتی که فرد II2 ناقل نباشد، برابر یک است.

این اطلاعات اکنون در محاسـبه بایزی گردآوری می‌شود (جـدول ۱-۸) از روی این جدول احتمال پسـین این‌که فرد II2 یک ناقل باشـد برابر است با ۱/۱۶+۱/۲/۱/۱۶ که به ۱/۹ ساده می‌شود. به‌طور مشابه، احتمال پسین این‌که ناقل نباشد برابر است با ۱/۱۶+۱/۲/۱/۲ که به ۸/۹ سـاده می‌شود. راه دیگر به‌دست آوردن این نتایج توجه به این اسـت که شـانس ناقل بودن فرد II2 در برابـر ناقل نبودن فرد یعنی ۱ به ۸ بوده که برابر با ۱ در ۹ است. ۱/۸/۱/۱۶

شـاید تا به‌حال کاربرد قانون بایز کمی روشن‌تر شده باشد. سعی کنید به‌خاطر بسپارید که رویکرد اصلی، ترسیم جدولی است کـه تمام احتمالات را برای مثال احتمـال ناقل و غیرناقل بودن

جدول ۱-۸ محاسبه بایز برای فرد II2 در شکل ۸-۱

احتمال	فرد II2 ناقل است	فرد II2 ناقل نیست
پیشین	۱/۲	۱/۲
شرطی:		
پسر سالم	$(۱/۲)^۳=$ ۱/۸	$(۱)^۳=$ ۱
مرکب (ترکیبی)	۱/۱۶	۱/۲ (= ۸/۱۶)
بیان بصورت احتمال	۱ به	۸
پسین (نهایی)	۱/۹	۸/۹

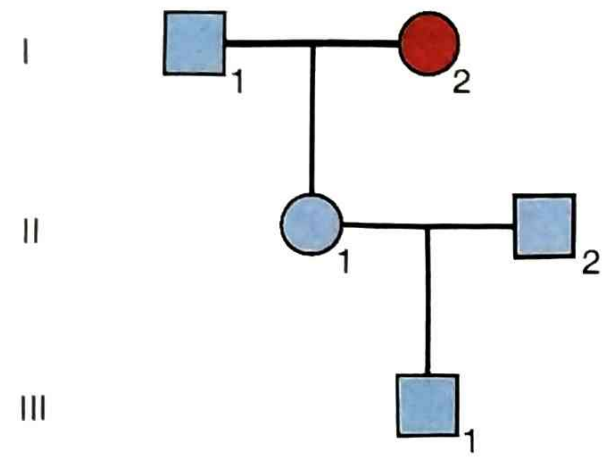
را نشان دهد، سپس احتمال پیشین را برای هر دو حالت تعیین کنید، سپس شانسِ (احتمال شرطی) این‌که رخداد مشاهده شده قطعی (برای مثال فرزندان سالم) روی بدهد را چنانچه هر احتمال صحیح باشد تعیین کنید، سپس احتمال مرکب (ترکیبی) برای هر احتمال را پیدا کنید، و سرانجام هریک از احتمالات مرکب را برای محاسبه احتمال دقیق (پسین) هر یک از احتمالات اولیه (پیشین) بسنجید. اگر این قضیه هنوز گیج‌کننده است بعضی از مثال‌های حل شدهٔ بعدی ممکن است آن را کمی روشن‌تر کند.

وراثت اتوزومی غالب

برای فردی که (مرد یا زن) بیماری اتوزومی غالب دارد، خطر این‌که هریک از فرزندانش ژن جهش‌یافته را به ارث ببرد برابر ۱/۲ است. این موضوع به این مربوط است که آیا فرد بیمار، بیماری را از یک والد به ارث برده یا این حالت را در نتیجهٔ یک جهش جدید کسب کرده است. بنابراین بررسی میزان خطر بیماری‌هایی که وراثت اتوزومی غالب نشان می‌دهند، تا زمانی که یک سابقه خانوادگی آشکار، نفوذ کامل ژن و روش‌های معتبری برای تشخیص هتروزیگوت‌ها وجود داشته باشد، معمولاً ساده است. با این وجود اگر نفوذ ناقص و کاهش یافته باشد و یا تأخیری در سن شروع بیماری وجود داشته باشد به‌طوری‌که نتوان هتروزیگوت‌ها را تشخیص داد محاسبهٔ خطر بیماری پیچیده‌تر می‌شود. دو مثال برای مطرح کردن انواع مشکلاتی که ممکن است به‌وجود آیند شرح داده خواهند شد.

نفوذ کاهش‌یافته

هنگامی گفته می‌شود یک بیماری نفوذ کاهش‌یافته نشان داده که به وضوح ثابت شده باشد افرادی که دارای ژن غیرطبیعی هستند در شجره خانوادگی و برطبق آنالیز شجره‌نامه



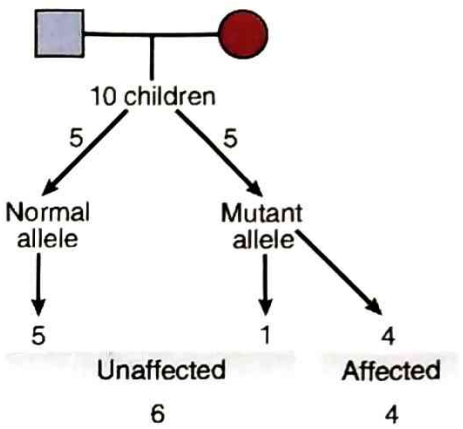
شکل ۲-۸: فرد I2 دارای بیماری اتوزومی غالب با نفوذ کاهش یافته است. برای محاسبه احتمال بیمار بودن فرد III1 باید احتمال هتروزیگوت بودن مادر فرد (II1) که فاقد نفوذ باشد در نظر گرفته شود.

باید هتروزیگوت اجباری باشند، مطلقاً هیچ نشانه‌ای از وضعیت بیماری را بروز نمی‌دهند. برای مثال، اگر فردی کاملاً سالم بوده که هم یک والد و هم یک فرزند با بیماری اتوزومی غالب یکسان داشته، چنین حالتی مثالی از «عدم نفوذپذیری» خواهد بود. نفوذ معمولاً به‌صورت درصد (برای نمونه ۸۰%) یا به‌صورت نسبتی از یک (برای مثال ۰/۸) بیان می‌شود که به مفهوم آن است که ۸۰% تمام هتروزیگوت‌ها بیماری را به‌طریق مشابهی بروز می‌دهند.

برای بیماری‌هایی که نفوذ کاهش‌یافته نشان می‌دهد، خطر داشتن فرزند مبتلا از یک فرد بیمار، برابر با ۱/۲ است که یعنی احتمال این‌که این فرزند الل جهش‌یافته را به ارث ببرد ضرب در نسبتی از هتروزیگوت‌هایی است که بیمار واقعی‌اند (P). بنابراین برای بیماری‌ای مثل رتینوبلاستومای ارثی (یک تومور چشمی جنینی) (فصل ۱۴) که وراثت اتوزومی غالب را در بعضی خانواده‌های با نفوذپذیری P=۰٫۸ را نشان می‌دهد، خطر ابتلای فرزند متولد شده از والد بیمار، برابر ۰٫۸ × ۱/۲ یعنی ۰٫۴ است. زمانی که جویای دانستن احتمال خطر برای کودکی غیر مبتلا که سالم است اما والدین این فرد یک بیماری اتوزومی غالب با نفوذ کاهش‌یافته را نشان داده داده اند، محاسبه پیچیده‌تر می‌شود (شکل ۲-۸).

فرض کنیم که نفوذپذیری (p) برابر ۰٫۸ باشد. محاسبهٔ خطر این‌که فرد III1 بیمار شود به دو طریق قابل انجام است. اولین راه به سادگی با کمی منطق و دومی از قانون بایز استفاده میشود.

۱. فرض کنید که فرد I2 ده فرزند دارد. به‌طور میانگین، ۵ فرزند او ژن بیماری را به ارث خواهند برد اما از آنجایی که p برابر



شکل ۳-۸: ژنوتیپ و فنوتیپ‌های مشاهده شده در ۱۰ فرزند متولد شده از فردی که دارای بیماری اتوزوم غالب است که نفوذپذیری آن ۰/۸ است.

۰/۸ است تنها ۴ فرزند بیمار خواهند شد (شکل ۳-۸). بنابراین ۶ نفر از ۱۰ فرزند سالم خواهند بود که یکی از آنها الل جهش‌یافته و ۵ نفر بقیه الل طبیعی یا وحشی را دارند. فرد II1 سالم است به گونه‌ای که بنابراین یک احتمال ۱ در ۶ وجود دارد که او هتروزیگوت باشد. در نتیجه احتمال این‌که فرد III3 هم‌ژن جهش‌یافته را به ارث برده باشد و هم بیمار باشد برابر ۱/۶ × ۱/۲ × p است که مساوی ۱/۱۵ است و اینحالت زمانی است که p برابر ۰/۸ باشد.

۲. حال به فرد II1 در شکل ۲-۸ توجه کنید. احتمال پیشین این‌که این زن (II1)یک هتروزیگوت باشد برابر ۱/۲ است. به‌طور مشابه، احتمال پیشین این‌که او هتروزیگوت نباشد برابر است. حال با ترسیم جدول بایزی می‌توان تعیین کرد که چگونه این احتمالات پیشین، با این حقیقت که فرد دو ۱ بیمار نیست، تغییر داده می‌شوند (جدول ۲-۸). احتمال پسین این‌که فرد II1 هتروزیگوت باشد برابر است با $1/2(1-P)/[1/2(1-P)+1/2]$ که به {۱ -P/۲ -p} ساده می‌شود. بنابراین خطر فرد III1 که هم الل جهش‌یافته را به ارث ببرد و هم بیمار باشد برابر است با $(1-P/2-P)\times 1/2\times P$ که به $[(P-P^2)/(4-2P)]$ ساده می‌شود. اگر p برابر ۰/۸ باشد این عبارت برابر ۱/۱۵ یا ۰/۰۶۷ می‌شود. با جایگزینی مقادیر مختلف p در عبارت بالا می‌توان نشان داد که بیشترین میزان خطر برای این‌که فرد III1 بیمار باشد برابر ۰/۰۸۶ (تقریباً ۱/۱۲) است که زمانی که p برابر ۰/۶ باشد به‌دست می‌آید. از این میزان خطر حداکثر می‌توان هنگام مشاورهٔ افراد در معرض خطر بیماری‌های اتوزومی که شروع آن دیرهنگام همراه با نفوذ کاهش‌یافته می‌باشد و یک پدربزرگ/مادربزرگ بیمار و والدین سالم دارند، استفاده کرد.

جدول ۲-۸ محاسبه بایز برای فرد دو ۱ در شکل ۲-۸

احتمال	دو هتروزیگوت است	دو هتروزیگوت نیست
پیشین	۱/۲	۱/۲
شرطی:		
مبتلا نباشد	۱-P	۱
مرکب (ترکیبی)	۱/۲ (۱-P)	۱/۲

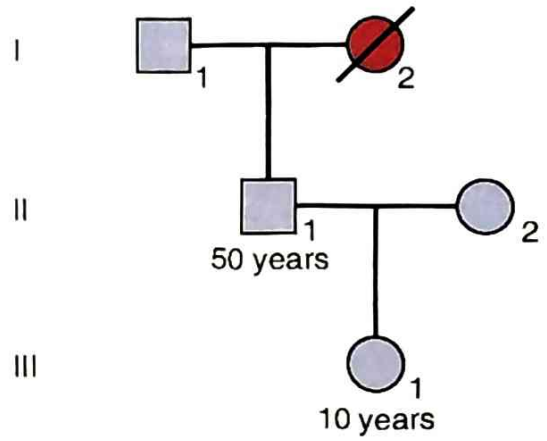
تأخیر در شروع بیماری

بسیاری از اختلالات غالب اتوزومی تا دوران بلوغ و بزرگسالی به‌صورت کامل آشکار نمی‌شوند. اعضای سالم خانواده‌هایی که در آنان این اختلالات وجود دارد، اغلب خواهان دانستن این مطلب هستند که آیا خودشان بیماری را بروز خواهند داد و یا این‌که آیا آنها بیماری را به کودکانشان انتقال خواهند داد یا خیر؟ خطر وقوع در این افراد را می‌توان به روش زیر محاسبه نمود:

فردی را در نظر بگیرید که با تشخیص قطعی بیماری هانتینگتون، فوت نموده است (شکل ۴-۸). هانتینگتون یک بیماری غالب اتوزومی با شروع دیرهنگام است. پسر فرد I2 در سن ۵۰ سالگی کاملاً سالم بوده و می‌خواهد بداند که چقدر احتمال دارد تا دختر ۱۰ ساله‌اش، بعدها بیماری را در زندگی خود نشان دهد. نخستین علائم این بیماری به‌طور معمول بین سنین ۶۰-۳۰ سالگی ظاهر می‌شود و تقریباً ۵۰% همهٔ هتروزیگوت‌ها، علائم بیماری را تا سن ۵۰ سالگی نشان می‌دهند (شکل ۵-۸).

برای پاسخ به پرسش مربوط به خطر ابتلای فرد III1، ابتدا لازم است خطر بروز برای فرد II1 محاسبه شود (اگر فرد III1 در مورد خطر ابتلای خود، سؤال می‌پرسید، در این صورت پدر او به‌عنوان مشاوره گیرنده کاذب ذکر می‌شد). احتمال این‌که فرد II1 ژن بیماری را به ارث برده باشد (با توجه به این‌که هیچکدام از علایم بیماری را نشان نمی‌دهد) به کمک روش محاسبه‌ای سادهٔ بایز مشخص می‌شود (جدول ۳-۸). احتمال پسین هتروزیگوت بودن فرد II1 برابر ۱/۴/۱/۲+۱/۴ می‌باشد که مساوی ۱/۳ است در نتیجه احتمال پسین این‌که دخترش یعنی III1 اختلال را به ارث برده باشد برابر با ۱/۳×۱/۲ یا ۱/۶ است.

در مورد خطر کلی هتروزیگوت بودن فرد II2 به‌طور ساده برابر با ۱/۲×۱/۲ است، یعنی احتمال پیشین به ارث بردن ژن جهش یافته ضرب در احتمال اینکه یک فرد هتروزیگوت، در سن ۵۰ سالگی سالم باشد برابر ۱/۴ است. این نوع محاسبه

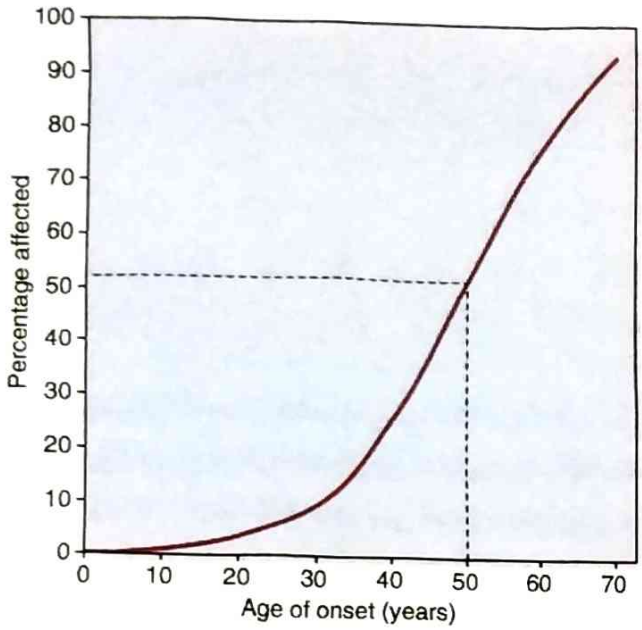


شکل ۴۸-۸: فرد I2 دارای یک بیماری با توارث اتوزومی غالب است که تاخیر در سن بروز را نشان می‌دهد. برای محاسبه احتمال بروز بیماری برای فرد III1 باید به هتروزیگوت بودن فرد II1 که علائم بیماری را نشان نداده است توجه شود.

در مواردی که برآورد مرکب این پیامد میسر باشد، درست است هرچند که احتمال هتروزیگوت نبودن فرد II1 درنظر گرفته نشده است. فرض کنید فرد I2 دارای چهار فرزند باشد، به‌طور میانگین دو فرزند او آلل جهش‌یافته را به ارث برده‌اند که در یکی از آنان تا سن ۵۰ سالگی علایم بیماری بروز خواهد کرد. دو فرزند باقیمانده آلل جهش‌یافته را به ارث نخواهند برد. با گذشت زمان این فرزندان بزرگ شده و به سن ۵۰ سالگی رسیده‌اند. به‌طور میانگین یک فرزند مبتلا می‌باشد اما سه فرزند دیگر سالم خواهند بود. بنابراین به‌طور متوسط زاده‌های فرد I2 سالم ۵۰ سالهٔ، هتروزیگوت می‌باشند. از این رو احتمال خطر برابر با ۱/۳ است؛ در این احتمال ۱/۴ صحیح نخواهد بود.

وراثت اتوزومی مغلوب

در مورد بیماری اتوزومی مغلوب، هر دو والد بیولوژیک یک بچه بیمار، هتروزیگوت هستند. به‌جز مواردی مثل عدم وجود رابطه پدر و فرزندی عنوان نشده و اهدای اسپرم که دو استثناء و بسیار نادر هستند. البته این موارد تنها هنگامی پیش می‌آید که یک والد فرزند مبتلا هتروزیگوت باشد، بدین ترتیب که اگر جهش جدیدی در گامتی که از والد دیگر به ارث می‌رسد، رخ دهد کودک می‌تواند مبتلا شود (هموزیگوت) و یا در اثر رخداد دایزومی تک‌والدی، دو نسخه از آلل جهش‌یافتهٔ والد هتروزیگوت به فرزند منتقل شود (فصل ۶). به‌طور معمول، از نظر عملی معمولاً فرض بر این است که هر دو والد یک کودک مبتلا، حامل می‌باشند.



شکل ۵-۸: نمودار مربوط به نمایش سن بروز علائم بیماری در هتروزیگوت‌ها در بیماری هانتینگتون. تقریبا ۵۰ درصد بیماران، علائم بیماری را تا سن ۵۰ سالگی نشان می‌دهند.

خطرات حامل بودن برای اعضای خانوادهٔ

زمانی که هر دو والد به‌صورت هتروزیگوت باشند، خطر این‌که هر کدام از کودکان آنها مبتلا شوند برابر با ۱/۴ است. به‌طور متوسط ۳ فرزند از ۴ فرزند آنان غیرمبتلا خواهند بود که از میان آنان، به‌طور میانگین، ۲ نفر حامل هستند (شکل ۶-۸). در نتیجه احتمال این‌که خواهر/ برادر سالم یک فرد مبتلا برای یک اختلال مغلوب اتوزومی، حامل باشد، برابر با ۲/۳ است. خطر حامل بودن برای سایر اعضای خانواده را نیز می‌توان با این فرض که هر دو والد یک کودک مبتلا، حامل هستند، محاسبه نمود (شکل ۷-۸).

هنگام محاسبه نمودن خطر برای یک توارث مغلوب اتوزومی، قاعده و قانون کلی بر پایهٔ ناقل بودن والدین است، پس از به‌دست آوردن احتمال حامل بودن هر والد، عدد حاصله در ۱/۴ ضریب می‌شود. نتیجهٔ به‌دست آمده، خطر ابتلای کودکی است که از دو والد حامل به دنیا خواهد آمد. بنابراین در شکل ۷-۸، در صورتی که فرد III3 خواهر پسرِ مبتلا است، با پسرعموی خود فرد III4 ازدواج کند، در این صورت احتمال این‌که اولین فرزند آنان مبتلا باشد برابر با ۱/۴ × ۱/۴ × ۲/۳ خواهد بود، یعنی احتمال حامل بودن فرد III3 ضرب در احتمال حامل بودن III4 ضرب در احتمال ابتلای کودک دو والد حامل. حاصل این خطر کلی برابر با ۱/۲۴ است.

جدول ۳-۸ محاسبه بایز برای فردیک۲ در شکل ۸-٤

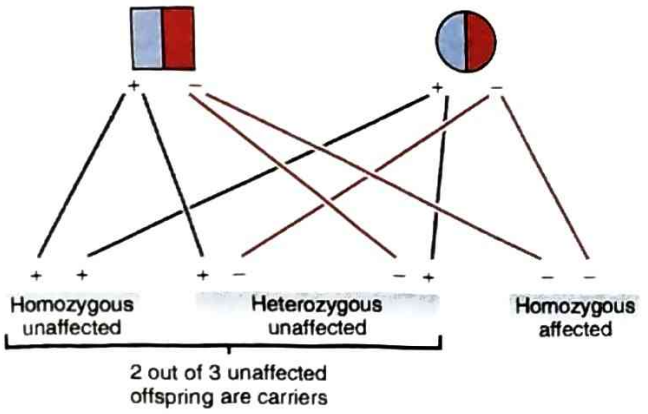
احتمال	II2 هتروزیگوت است	II2 هتروزیگوت نیست
پیشین	۱/۲	۱/۲
شرطی:		
سالم در سن ۵۰ سالگی	۱/۲	۱
مرکب	۱/۴	۱/۲

در صورتی که همان خواهر یعنی فرد III3، با یک فرد سالم غیرخویشاوند ازدواج می‌کرد، احتمال این‌که اولین فرزند آنها مبتلا باشد، برابر با ۱/۴× ۲pq×۲/۳ است. یعنی احتمال حامل بودن سه ۳ ضرب در فراوانی حاملین جمعیت عمومی (فصل ۸)، ضرب در احتمال ابتلای فرزند دو فرد حامل. برای بیماری‌ای مانند فیبروز کیستیک که تقریباً دارای میزان بروز ۱/۲۵۰۰ است، و بنابراین q =۱/۵۰ و در نتیجه ۲pq=۱/۲۵ می‌باشد. بنابراین خطر نهایی، مساوی با ۲/۳×۱/۲۵×۱/۴ یا ۱/۱۵۰ خواهد بود.

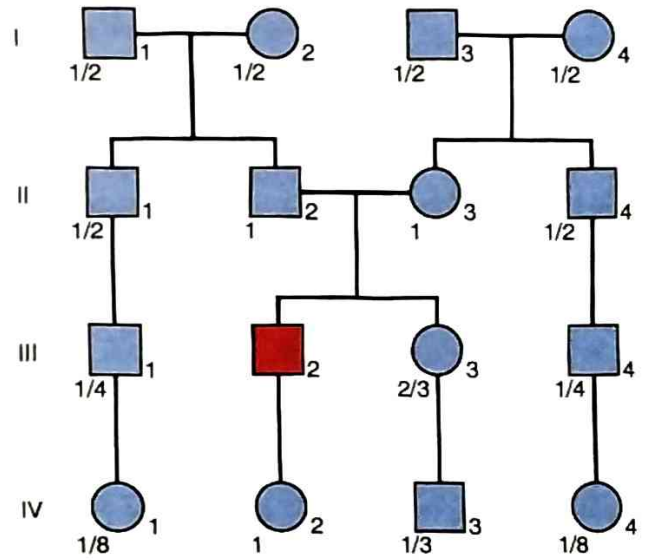
تغییرمیزان خطر حاملین توسط تجزیه و تحلیل جهش

غربالگری برای بیماری فیبروز کیستیک در انگلستان پس از یک‌سری مطالعات مقدماتی، هم اینک در دست اجرا می‌باشد. بیش از ۲۰۰۰ جهش متفاوت در ژن فیبروز کیستیک مورد شناسایی قرار گرفته است. از این رو تعیین حامل به‌وسیلهٔ بررسی جهش DNA امری ساده و مستقیم نمی‌باشد. با این وجود آزمایشی نسبتاً ساده برای شایع‌ترین جهش‌ها ایجاد شده اند که قادر است در ۹۰% موارد، تمامی حاملان با منشأ اروپای غربی را شناسایی کند. احتمال حامل بودن فرد سالمی که سابقهٔ خانوادگی بیماری فیبروز کیستیک را نداشته و پاسخ آزمایش او در غربالگری جهش شایع، منفی بوده است، چقدر می‌باشد؟ پاسخ را به کمک ترسیم جدول سادهٔ بایز می‌توان به‌دست آورد (جدول ۴-۸). احتمال پیشین حامل بودن این عضو سالم از جمعیت عمومی، است. بنابراین احتمال پیشین حامل نبودن می‌باشد. چنانچه این فرد حامل باشد، احتمال این‌که آزمایش جهش شایع برای او طبیعی باشد ۰/۱ یا ۱۰% است. به این معنی که تنها ۱۰% از حاملان، فاقد جهش شایع‌اند. احتمال آنکه آزمایش جهش شایع فردی که حامل نیست، به‌صورت طبیعی باشد، برابر با ۱ است.

براساس محاسبات بالا، احتمال ترکیبی در مورد فرد حامل ۱/۲۵ و در فرد غیرحامل ۲۴/۲۵ است در نتیجه احتمال پسین حامل بودن این فرد برابر با ۱/۲۵۰+۲۴/۲۵/۱/۲۵۰ می‌باشد که



شکل ۶-۸: ژنوتیپ‌ها و فنوتیپ‌های احتمالی در فرزندان والدینی که هرکدام حامل یک اختلال مغلوب اتوزومی هستند. بطور میانگین از بین ۳ فرزند سالم آنها، ۲ تای آنها حامل می‌باشند.



شکل ۷-۸: وراثت مغلوب آتوزومی. احتمال حامل بودن اعضای مختلف خانواده بصورت نسبت نشان داده شده است.

مساوی با ۱/۲۴۱ است. در نتیجه پاسخ طبیعی در آزمایش جهش شایع، خطر حامل بودن را از ۱/۲۵ به ۱/۲۴۱ کاهش می‌دهد.

وراثت مغلوب وابسته به جنس

برای اختلالات مندلی با الگوی وراثتی مغلوب وابسته به x، دشوارترین نوع محاسبهٔ خطر می‌باشد. در بیماری‌های شدید وابسته به جنس، مردان مبتلا، در اکثر موارد پسرانی مبتلا قادر به داشتن فرزند نمی‌باشند. در نتیجه این نوع بیماری‌ها اغلب تنها از طریق حاملان مؤنث سالم، منتقل می‌شوند. فرد حامل (خانم) برای اختلال مغلوب وابسته به جنس به‌طور میانگین ژن را به نصف دخترانش (که حامل می‌شوند) و نصف پسرانش (که در نتیجه مبتلا خواهند بود) منتقل می‌کند.چنانچه یک مرد مبتلا دارای فرزندانی باشد، کروموزوم y خود را به تمامی پسرانش

جدول ۸-٤ **جدول بایز برای خطر حامل بودن فیبروز کیستیک، در صورتی که غربالگری (آزمایش) جهش شایع، منفی باشد.**

احتمال	زیگوت است	غیرحامل
پیشین	۱/۲۵	۲۴/۲۵
شرطی:		
طبق نتیجه آزمایش جهش شایع، فرد سالم	۰/۱۰	۱
مرکب (ترکیبی)	۱/۲۵۰	۲۴/۲۵

منتقل خواهد کرد که همگی سالم خواهند بود و همچنین کروموزوم X خود را به تمام دختران خود انتقال می‌دهد که حامل خواهند شد (شکل ۸-۸). پیشتر در مورد این موضوع که چطور تولد پسران غیرمبتلا از یک حامل احتمالی یک اختلال مغلوب وابسته به جنس منجر به کاهش خطر حامل بودن او می‌شود، با تئوری باز توضیحاتی ارائه شده است. از این رو در این بخش، دو عامل دیگر را بررسی خواهیم نمود که می‌توانند محاسبهٔ خطر را در اختلالات مغلوب وابسته به جنس پیچیده نمایند.

موارد ایزوله

چنانچه زنی دارای یک پسر مبتلا باشد، در صورتی که فاقد سابقهٔ خویشاوندی مثبت باشد، سه راه احتمالی برای چنین رخدادی وجود خواهد داشت:

۱. زن حامل آلل جهش یافته است، که در این صورت خطر ابتلا برای این پسر ۱/۲ است.

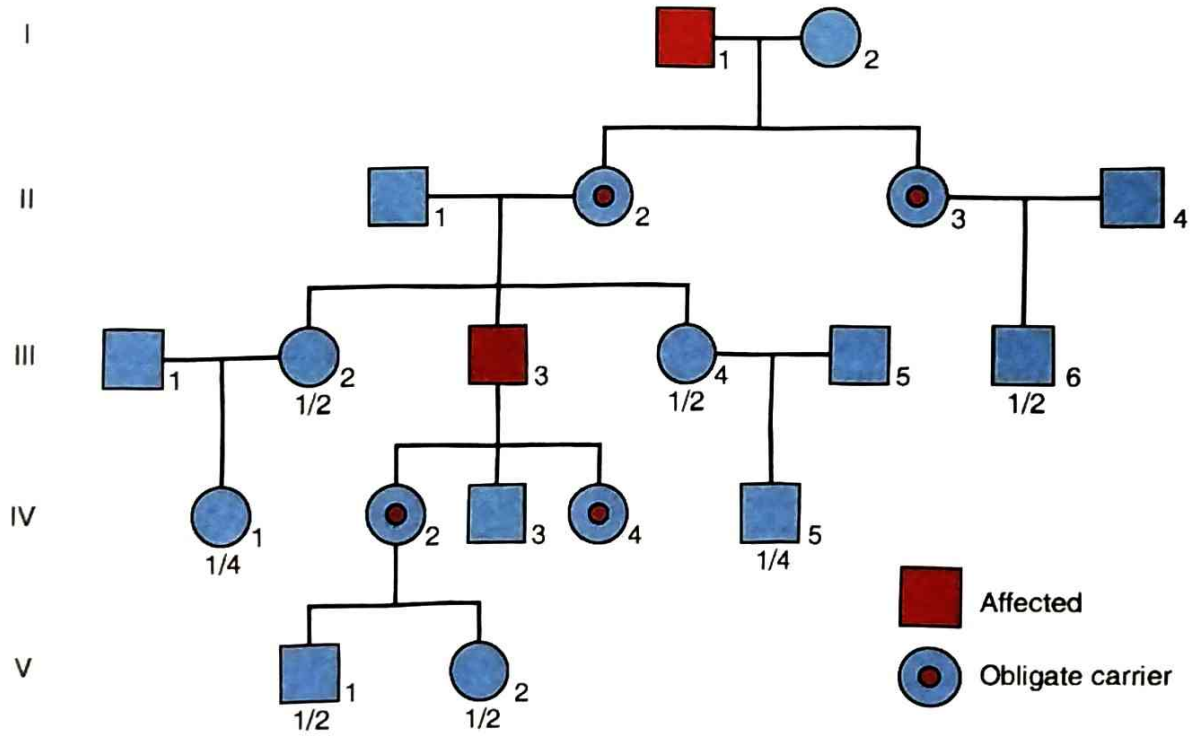
۲. اختلال در پسر به‌علت یک جهش جدید است. این جهش در خلال میوز در گامت رخ داده است (و با مشارکت در لقاح)

این گامت منجر به بارداری شده است. در چنین وضعیتی خطر عود مجدد ناچیز و قابل صرف‌نظر کردن است.

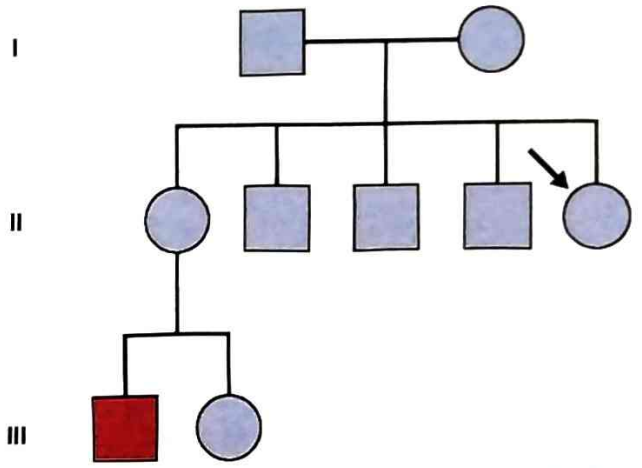
۳. این زن برای جهش دارای حالت موزائیک گنادی است. بدین شکل که جهش در تقسیمات اولیهٔ میوز و در خلال تکوین جنین رخ داده است. در این حالت، خطر عود مجدد، برابر خواهد بود با نسبت تخمک‌هایی که آلل جهش‌یافته را حمل می‌کنند، (یعنی بین ۵۰-۰%)

در عمل، اغلب تمایز بین این سه حالت مذکور بدون روشهای مولکولی ژنتیکی توالی‌یابی بسیار مشکل است. در صورتی‌که مشخص شود زنی حامل است، محاسبهٔ خطر آسان‌تر خواهد شد. اگر آزمون‌ها نشان دهند که او حامل نیست، خطر رخداد مجدد، احتمالاً پایین است، اما به‌دلیل امکان حالت موزائیسم گنادی، این خطر ناچیز نخواهد بود.

برای مثال در دیستروفی عضلانی دوشن (فصل ۱۹)، براساس تخمین‌های صورت گرفته در بین مادران دارای فرزندان



شکل ۸-۸: احتمالات مربوط به ابتلای خویشاوندان مذکر و حامل بودن خویشاوندان مونث، در یک اختلال وابسته به x مغلوب. تمام دختران یک مرد مبتلا، حاملان اجباری هستند.



شکل ۹-۸: دراین شجره نامه فرد III1 مبتلا به DMD بوده و یک مورد ایزوله است؛ یعنی سابقه این بیماری در خانواده وجود ندارد. فرد II5 (علامت پیکان) که مشاوره گیرنده است میخواهد بداند که آیا در معرض خطر داشتن پسران مبتلا هست یا خیر.برای محاسبه خطر او، ابتدا خطر حامل بودن مادرش یعنی فرد I2 محاسبه می‌شود که این کار نیاز به محاسبه میزان یا نرخ جهش (μ) دارد. در این مثال فرد I2، یک مشاوره گیرنده کاذب بشمار می‌آید.

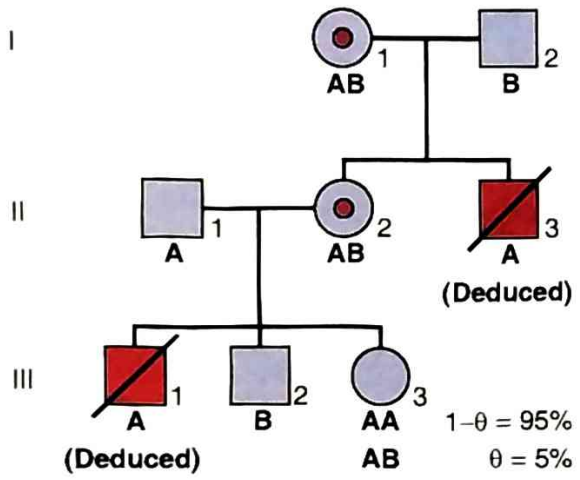
مبتلای ایزوله، تقریباً ۲/۳ آنها ناقل، ۱۰-۵% دچار موزائیسم گنادی و در حدود ۳۰-۲۵% باقیماندهٔ آنها در میوز خود دارای موتاسیون جدید یا Denovo هستند.

صرف‌نظر از عامل مشکل‌ساز موزائیسم گنادی، محاسبه نمودن خطر برای موارد ایزوله (شکل ۹-۸) میسر است. اگرچه ممکن است نیازمند محاسبهٔ خطر برای یک مشاوره‌جوی کاذب (dummy consultant) در داخل شجره‌نامه و نیز محاسبهٔ میزان جهش (mutation rate) یا μ باشد. برای فهمیدن و درک کامل‌تر، دانشجو را به یکی از متون اختصاصی‌تر، ارجاع می‌دهیم که در انتهای فصل فهرست شده است.

نتایج تست‌های تشخیص ناقلین

زمانی که آنالیز دقیقی از جهش‌ها در دسترس نباشد آزمون‌های بیوشیمیایی راه مناسبی برای شناسایی اختلالات مغلوب وابسته به جنس می‌باشد. متأسفانه اغلب بین مقادیر به‌دست آمده از افراد کنترل، و زنانی که حامل شناخته می‌شوند، یعنی حاملان اجباری، یک هم‌پوشانی مشاهده می‌شود. اگرچه نتایج غیرطبیعی در حاملین بالقوه، پیشنهاد می‌کند که او می‌تواند حامل باشد، اما یک نتیجهٔ طبیعی آزمون، حامل بودن زن را نمی‌تواند رد کند. مثال بیماری دیستروفی عضلانی دوشن را در نظر بگیرید.

در DMD (دیستروفی عضلانی دوشن)، کراتین کیناز در



شکل ۱۰-۸: شجره نامه‌ای که خانواده‌ای مبتلا به DMD را نشان میدهد که افراد مبتلا فوت شده‌اند و DNA آنها در دسترس نیست. A و B بیانگر آلل‌هایی پیوسته و مرتبط با ژن دیستروفین می‌باشد.

جدول ۵-۸ **محاسبه بایز برای فرد دو۲ مشخص شده در شکل ۱-۸**

احتمال	دو۲ حامل باشد	دو۲ حامل نباشد
پیشین	۱/۲	۱/۲
شرطی:		
۱.سه پسرسالم	۱/۸	۱
۲.کراتین کیناز طبیعی	۱/۳	۱
مرکب (ترکیبی)	۱/۴۸	۱/۲

تقریباً دو نفر از سه نفر حامل اجباری، افزایش نشان می‌دهد (شکل ۲-۱۱ از فصل ۱۱) بنابراین چنانچه یک حامل احتمالی مانند فرد II2 در شکل ۱-۸، سطح کراتین کیناز طبیعی را در خود نشان دهد، این یافته در جهت حامل نبودن او بیشتر تاکید می‌کند. بنابراین پاسخ آزمون، یک احتمال شرطی را ارائه می‌کند که می‌توان آن را وارد محاسبهٔ بایزی جدید کرد (جدول ۵-۸). احتمال پسین حامل بودن فرد II2 ۱/۴۸ +۱/۲/۱/۴۸ یا ۱/۲۵ است. در نتیجه با نظر به این‌که نخست: این زن سه پسر سالم دارد. دوم: پاسخ آزمون کراتین کیناز او طبیعی است، در نتیجه کاهش خطر حامل بودن او از ۱ در ۲ به ۱ در ۹ و سپس به ۱/۲۵ امکان‌پذیر شده است.

استفاده از مارکرهای پیوسته

امروزه در مورد بیشتر بیماری‌های تک ژنی، بررسی توالی ژن‌ها امکان‌پذیر است؛ اگرچه روال رایجی برای همه‌ی موارد

محسوب نمی‌شود. پس می‌توان گفت استفاده از مارکرهای پیوسته DNA رایج نیست و به ندرت بکار می‌روند با این وجود در مشخص کردن ژنتیک یک فرد در شجره‌نامه نقش دارد بخصوص در مواردی که فرد بیمار فوت شده و DNA آن در دسترس نیست. بایستی توجه شود که اختلال ژنتیکی مورد نظر به دنبال جهش در یکی از چندین جایگاه ژنی خاص ایجاد می‌شود به این معنا که مارکرهای پیوسته در مورد بیماری‌هایی که از نظر ژنتیکی هتروژن نیستند قابل استفاده هستند. با این وجود در بیماری‌هایی نظیر دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) که هر خانواده به‌طور معمول دارای جهش ویژه و مربوط به خود است، آنالیز مستقیم جهش همواره امکان‌پذیر نیست، مثلاً وقتی مردان مبتلای زنده‌ای وجود نداشته باشند، در این خانواده‌ها برای کمک به شناسایی حامل، می‌توان از مارکرهای DNA در جایگاه ژنی پیوسته و یا نزدیک به جایگاه ژنی بیمار، استفاده نمود. برای نشان دادن ارزش این موضوع، خواهر پسری را که مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) است درنظر بگیرید. مادر او حامل اجباری است. دلیل این امر آن است که این مادر دارای یک برادر مبتلا بوده است (شکل ۱۰-۸). یک مارکر DNA، با آلل‌های A و B در دسترس است که با کسر نوترکیبی یا θ برابر با ۰٫۰۵ با جایگاه ژن بیماری DMD پیوستهٔ است. در فرد II2 آلل بیماری باید با آلل مارکر A پیوسته باشد. زیرا فرد II2، آلل (B) را از پدرش که سالم است به ارث برده و آن را به فرد III3 که پسر وی و سالم می‌باشد، منتقل کرده است و اگر II1 نیز آلل A را داشته باشد (در اینحالت با ژن بیماری DMD پیوسته نمی‌باشد زیرا او خویشاوند نیست و سالم می‌باشد) در اینصورت نوترکیبی آللها در فرد III3 به صورت AA یا AB می‌باشد. اگر فرد III3 AA باشد یعنی آلل پرخطر را از مادر خود دریافت کرده است و اگر AB باشد آلل کم خطر را دریافت کرده است. احتمال نهایی نسبتی از احتمال رخداد نوترکیبی است (کسر نوترکیبی: θ)؛ که بین لوکوس‌های بیماری و مارکر در میوز تخمک ایجاد میشود. خطر حامل بودن (AA) در حدود ۰/۹۵ یا ۹۵% است. همین‌طور احتمال حامل بودن در صورتی که آلل B را از مادرش به ارث (AB) ببرد ۰/۰۵ یا ۵% است.

هرچه مقدار θ کوچکتر باشد، احتمال خطای پیش‌بینی شده، کمتر است. چنانچه مارکرهای DNAی در دسترس، پیرامون جایگاه ژنی بیماری باشند (دو طرف جایگاه ژن) در این صورت خطر خطای پیش‌بینی به‌شدت کاهش می‌یابد زیرا در چنین شرایطی فقط کراس‌اور مضاعف شناسایی نمی‌شود و احتمال

جدول ۶-۸ محاسبه بایز برای نشان دادن احتمال پسین بروز سندرم داون در جنینی با کدورت پشت گردن ازیک مادر ۲۰ ساله

احتمال	جنین غیرمبتلا	جنین مبتلا
پیشین	۱۴۹۹/۱۵۰۰	۱/۱۵۰۰
شرطی:		
کدورت پشت گردن	۱	۱۵
مرکب	۱۴۹۹/۱۵۰۰=۱	۱/۱۰۰
احتمال بیان شده	۱۰۰ به	۱
پسین	۱۰۰/۱۰۱	۱/۱۰۱

وقوع این نوع از کراس‌اور، فوق‌العاده اندک است.

تئوری بایز و غربالگری پیش از تولد

برای بیشتر مشخص نمودن ارزش بالقوهٔ تئوری بایز در زمینهٔ محاسبهٔ خطر و مشاورهٔ ژنتیک، مثالی از غربالگری پیش از تولد ارائه می‌شود. وضعیتی را درنظر بگیرید که یک زن ۲۰ ساله در هفتهٔ ۱۳ بارداری دارای جنینی است که به کمک روش اولتراسونوگرافی مشخص شده است که دارای عدم شفافیت گردنی (NT) قابل توجهی می‌باشد (شکل ۶-۲۰). NT ممکن است در حدود ۷۵% جنین‌هایی که دارای سندرم داون هستند، دیده شود. در مقابل میزان بروز آن در بچه‌هایی که فاقد سندرم داون هستند تقریباً حدود ۵% است. به‌عبارت دیگر NT در سندرم داون ۱۵ برابر شایع‌تر از بچه‌های غیرمبتلا به سندرم داون است. سؤال: آنچه در اینجا ذکر شد آیا به این مفهوم است که شانس ابتلای نوزادی که هنوز متولد نشده به سندرم داون ۱۵ به ۱ است؟ پاسخ به این پرسش منفی است. تعیین میزان خطر یا به‌عبارتی دقیق‌تر نسبت احتمال، تنها در صورتی صحیح خواهد بود که احتمالات پیشین مبتلا یا غیرمبتلا بودن کودک، مساوی بوده باشد. در حقیقت احتمال اولیه غیرمبتلا بودن نوزاد، بسیار بیشتر از احتمال اولیه مبتلا بودن او به سندرم داون است.

مقادیر حقیقی احتمالات پیشین (اولیه) را می‌توان با مراجعه به جدولی که خطرات وابسته به سن مادر برای سندرم داون را نشان می‌دهد، به‌دست آورد (جدول ۴-۱۷، فصل ۱۷). بروز سندرم داون برای زنی ۲۰ ساله تقریباً برابر با ۱/۱۵۰۰ است. از این رو احتمال پیشین (اولیه) مبتلا نبودن نوزاد برابر با ۱۴۹۹/۱۵۰۰ می‌باشد. اگر از این مقادیر در احتمال پیشین (نهایی) محاسبهٔ بایز استفاده شود در این صورت می‌توان نشان داد که احتمال پسین (نهایی) مبتلا بودن

جدول ۷-۸ خطر عود مجدد تجربی برای اختلالات چند عاملی رایج

ناهنجاری	بروز (در ۱۰۰۰)	نسبت جنسیتی (مرد:زن)	والدین سالم دارای فرزند دوم مبتلا (درصد)	والدین مبتلا دارای یک فرزند مبتلا (درصد)
شکاف کام ± شکاف لب	۱-۲	۲:۳	۴	۴
پا چماقی (چنبری)	۱-۲	۱:۲	۳	۳
نقص‌های مادرزادی قلبی	۸	۱:۱	۱-۴	پدربیمار:۲ مادربیمار:۶
در رفتگی مادرزادی لگن	۱	۶:۱	۶	۱۲
هیپوسپادیسم	۲	-	۱۰	۱۰
بیماری افسردگی manic deperession	۴	۳:۲	۱۰-۱۵	۱۰-۱۵
آنانسفالی	۱٫۵	۲:۱	۴-۵	-
ستون فقرات شکافدار (spina bifida)	۲٫۵	۳:۲	۴-۵	۴
تنگی مجرای معده‌ای (پیلور)				
۱. شاخص در مردان	۲٫۵	-	۲	۴
۲. شاخص در زنان	۰٫۵	-	۱۰	۱۷
اسکیزوفرنی	۱۰	۱:۱	۱۰	۱۴

یک نوزاد متولد نشده، به سندرم داون تقریباً برابر ۱ در ۱۰۰ است (جدول ۶-۸). این خطر به نحو آشکاری، بسیار کمتر از احتمال شرطی ۱۵ به ۱ به نفع مبتلا بودن نوزاد می‌باشد.

در عمل، مشخص شدن NT به کمک اسکن اولتراسونوگرافی در یک نوزاد، به‌طور معمول باعث اقدام نمودن به آنالیز قطعی کروموزوم‌ها به کمک بیوپسی جفت، آمنیوسنتز یا نمونه‌گیری از خون جنین خواهد شد (فصل ۲۰). از مثال NT جهت تأکید بر این امر استفاده شده است که کسر احتمال شرطی مشاهده شده همواره باید با اطلاعات احتمالی پیشین (اولیه)، ترکیب شود تا شاخص صحیح از خطر واقعی به‌دست آید.

خطرات تجربی

تاکنون خطرات اختلالات تک‌ژنی با استفاده از علم ژنتیک پایهٔ مندلی و نظریهٔ احتمالات کاربردی، محاسبه شده‌اند. در بسیاری از موقعیت‌های مشاوره، با استفاده از این روش، رسیدن به یک عدد دقیق برای محاسبه میزان خطر، میسر نمی‌باشد؛ زیرا بیماری مورد نظر یا وراثت تک‌ژنی را نشان نداده است و یا این‌که در تشخیص بالینی خانواده ارجاع داده شده است، هتروژنی سببی مطح شده است (فصل ۲۲). در این مواقع لازم است به‌طور معمول از کاربرد خطر تجربی و یا مشاهده شده استفاده شود. این خطرات براساس مشاهداتی هستند که به کمک مطالعات خانوادگی و جمعیتی و نه محاسبات تئوری، به‌دست آمده‌اند.

اختلالات چندعاملی

یکی از مباحث مهم و اصولی در زمینهٔ توارث چندعاملی، خطر عود مجدد آن در بستگان درجه اول (برادران و خواهران و فرزندان) می‌باشد که برابر است با مجذور بروز بیماری در جمعیت عمومی جامعه یا $P^{1/2}$ (فصل ۱۰)، که مقدار p برابر با میزان بروز در جمعیت عمومی می‌باشد. برای مثال اگر نرخ بروز بیماری در جمعیت عمومی برابر با ۱/۱۰۰۰ باشد، بنابراین میزان خطر از نظر تئوری برای خویشاوند درجهٔ اول، برابر با ریشهٔ مربع ۱/۱۰۰۰ است که تقریباً معادل ۱/۳۲ یا ۳% می‌شود. میزان خطرات تئوری برای بستگان درجهٔ دوم و سوم را می‌توان به ترتیب تقریباً معادل $P^{3/4}$ و $P^{7/8}$ دانست. بنابراین اگر شواهد قوی در مورد وراثت چندعاملی موجود باشد، منطقی است که در هنگام مشاورهٔ بستگان نزدیک خانواده، از این خطرات تئوری استفاده شود. با این وجود هنگام استفاده از این روش، توجه نمودن به این مطلب حائز اهمیت است که تأیید وراثت چندعاملی، در اغلب موارد، براساس میزان خطر عود مجدد می‌باشد. در نتیجه مناسب‌تر است که به مطالعات اولیهٔ خانوادگی رجوع شود و براساس میزان خطر پیشنهاد داده شده در آن مطالعات، عمل مشاوره صورت پذیرد (جدول ۷-۸).

در حالت ایده‌آل، مرجع باید براساس مطالعات ناحیه ایی باشد زیرا خطرات عود مجدد در جوامع، گروه‌های قومی و نواحی جغرافیایی مختلف، به‌طور اساسی کاملاً متفاوت می‌باشند. برای

جدول ۸-۸ خطرات تجربی عود مجدد بیماری‌های چند عاملی رایج که هتروژنی نشان می‌دهند.

ناهنجاری	نرخ بروز در ۱۰۰۰ نفر	نسبت جنسیتی مرد:زن	والدین سالم دارای فرزند دوم مبتلا (درصد)	والدین مبتلا دارای یک فرزند مبتلا (درصد)
اوتیسم	۱=۲	۱:۴	۲-۳	–
صرع (با علت ناشناخته)	۵	۱:۱	۵	۵
هیدروسفالی	۰٫۵	۱:۱	۳	–
عقب ماندگی ذهنی (با علت ناشناخته)	۳	۱:۱	۳-۵	۱۰
ناشنوایی حسی-عصبی حاد	۱	۱:۱	۱۰-۱۵	۵-۱۰

مثـــال در انگلیس خطر عود مجدد در مورد نقایص لولهٔ عصبی در خواهر و برادر، به میزان ۴% درنظر گرفته می‌شود (قبل از تحریک افراد به مصرف اسید فولیک در دوران قبل از بارداری است)، این مقدار یک خطر میانگین محسوب می‌شود. خطر واقعی از ۳-۲% در جنوب شرق انگلستان تا ۸% در ایرلند شمالی متفاوت است و همچنین رابطهٔ معکوسی با وضعیت اقتصادی- اجتماعی خانواده نشـــان می‌دهد. بیشترین خطر برای مادرانی است که در کمبود و فقر زندگی می‌کنند.

متأســـفانه خطرات تجربـــی برای خانواده‌هایـــی که دارای چندین عضو مبتلا هســـتند، یا برای اختلالاتی با شدت متغیر یا بروزهای جنســـیتی متفاوت، به‌ندرت موجود هستند، برای مثال برای خانواده‌هایی که دارای چندین عضو شکاف لب /کام هستند، نمی‌توان از خطرات تجربی استفاده کرد. زیرا این بیماری در این خانواده به‌صورت اتوزومی غالب و با ضریب نفوذ بالا می‌باشـــد. در شـــرایطی که تشخیص سندرم میسر نباشد و انجام تست‌های ژنتیکی نیز ممکن نباشـــد، متخصص ژنتیک بالینی مجبور است بهترین قضاوت ممکن را در مورد خطر عود مجدد ارائه دهد.

بیماری‌هایی که هتروژنی سببی نشان می‌دهند

بســـیاری از مراجعـــات به کلینیک‌های ژنتیـــک مربوط به فنوتیپ‌های بالینی می‌باشـــد تا تشـــخیص‌های دقیق و اساسی (جدول ۸-۸). در این شـــرایط باید مطمئن شـــد که بررسی‌های تشـــخیصی موجود دربرگیرنـــدهٔ اطلاعات خطـــرات تجربی نیز باشـــند. این موضوع هنگام اســـتفاده از خطرات تجربی در مورد بیماری‌هایی مانند نقص شنوایی حسی عصبی در دوران کودکی در بهترین شـــرایط عددی تقریبی است و مناسب نیست زیرا عدد خطری که برای یک خانوادهٔ خاص ذکر می‌شود بـــه‌ندرت برای تشخیص اختصاصی در خانواده دیگری صحیح خواهد بود.

ناشـــنوایی حســـی- عصبی شـــدید، معمولاً به‌علت وراثت تک‌ژنـــی و به‌صورت مغلوب اتوزومی اســـت اما گاهی به‌صورت غالب اتوزومی و یا مغلوب وابسته به جنس و یا یک دلیل محیطی مثل امبریوپاتی روبلا (ســـرخجهٔ جنینی) نیز ایجاد می‌شـــود. در نتیجه برای بیشـــتر خانواده‌ها، میزان خطـــر صحیح عود مجدد، حدود ۲۵% و یا صفر درصد خواهد بود. در عمل شناسایی دقیق و قطعی علت، در اغلب موارد ناممکن است به‌نحوی که تنها راه‌حل موجود، ارائهٔ خطر تجربی و یا میانگین، به خانواده می‌باشد.

مفاهیم بنیادی

۱- محاســـبهٔ خطر در مشـــاورهٔ ژنتیک نیاز به دانـــش و درک نظریه بنیادی احتمال دارد. تئوری بایز برای به‌دست دادن احتمال یا خطر کلـــی یک رخداد به‌خصوص مثل وضعیـــت ناقل بودن، تغییراتی را توسط اطلاعات شرطی ارائه می‌دهد.

۲- برای بیماری‌هایی که وراثت اتوزومی غالب نشـــان می‌دهند اغلب ضروریست که به عواملی از قبیل کاهش نفوذ، و سن تأخیری شروع بیماری توجه شـــود. برای بیماری‌هایی که وراثت اتوزومی مغلوب نشان می‌دهند، احتمال خطر برای فرزندان با محاسبهٔ احتمال ناقل بودن هر والد و ســـپس ضرب حاصل این احتمالات در ۱/۴ تعیین می‌شود.

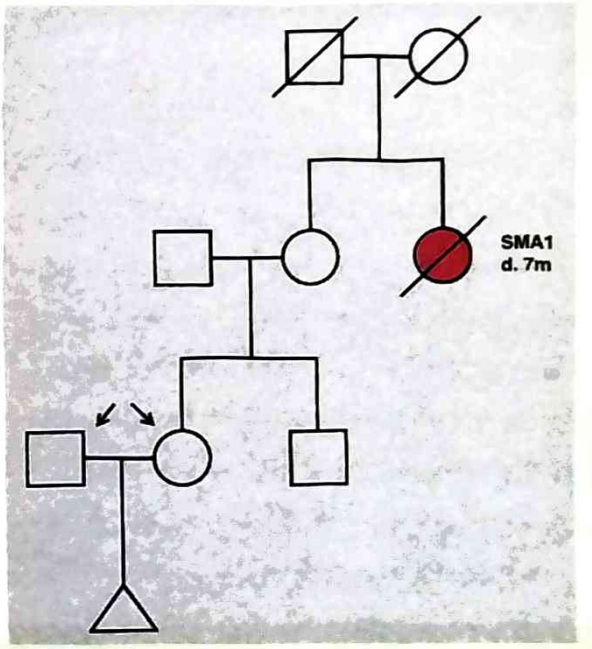
۳- در وراثـــت وابســـته به جنس مغلوب تنها زمانـــی که یک مرد در خانواده بیمار باشد، مشکل ویژه‌ای بروز می‌کند. نتایج آزمایش‌های بیوشیمایی در تعیین فرد ناقل که بین ناقلین و افراد سالم هم‌پوشانی نشان می‌دهد، می‌تواند در محاسبهٔ بایزی وارد شود.

۴- نشانگرهای چندشکلی DNA پیوسته به لوکوس بیماری می‌توانند در تعداد زیادی از بیماری‌های تک‌ژنی برای تشـــخیص فرد ناقل، تشخیص پیش‌بالینی و تشخیص پیش از تولد استفاده شوند.

۵- خطرات تجربی (مشـــاهده شـــده) برای بیماری‌های چندعاملی و برای شرایطی مثل فقدان شنوایی حسی-عصبی غیرسندرمی که از نظر علت‌شناسی هتروژنیک‌اند در دسترس می‌باشند.

سناریوی بالینی ۱

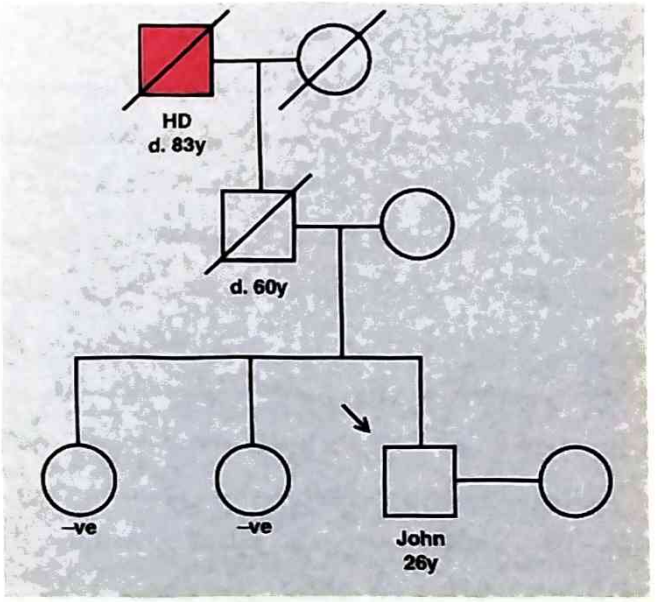
یک زوج در کلینیک حاضر می‌شوند و منتظر تولد اولین نوزاد خود هستند. زن جوان در هفته ۸ بارداری است. او هرگز خاله خود را که بر اثر آتروفی عضلانی نخاعی نوع ۱ (SMA1) در ۷ ماهگی فوت کرده بود ملاقات نکرده است. میزان بروز این بیماری در جمعیت عمومی تقریباً ۱:۱۰۰۰۰ است.



قبل از انجام هر گونه آزمایش ناقلین ژنتیکی، خطر ابتلای نوزاد متولد نشده آنها به SMA1 چقدر است؟

سناریوی بالینی ۲

یک مرد ۲۶ ساله، به‌نام جان (John)، به کلینیک ژنتیک شما ارجاع داده می‌شود تا در مورد آزمایش پیش بینی کننده بیماری هانتینگتون (HD) صحبت کند. او با پارتنر خود حاضر می‌شود؛ آنها تمایل دارند خانواده تشکیل دهند. پدربزرگ پدری او برای HD با آزمایش ژنتیک تایید شده بود و در سن ۸۳ سالگی درگذشت. پدرش که مورد آزمایش قرار نگرفت، هیچ علامت یا نشانه‌ای از HD نداشت و در سن ۶۰ سالگی بر اثر سرطان ریه درگذشت. دو خواهر بزرگتر John هر دو آزمایش پیش بینی کننده را انجام دادند. هر دو نتایج طبیعی را به همراه دارد.



داده‌ها نشان می‌دهند که خطر غیر تاثیرگذار و هتروزیگوت بودن برای تکرار سه‌گانه بیماری‌زا HD در سن ۶۰ سالگی ۲۰ درصد است. خطر تکرار سه گانه HD بیماری زا و در نتیجه ابتلا به این بیماری در طول زندگی جان، که به این معنی است که فرزندان او نیز در معرض خطر قرار خواهند گرفت، چقدر است؟

فصل ۹

ژنتیک تکوینی و نموی

سرگذشت انسان در نه ماه پیش از تولدش، احتمالاً بسیار جالب‌تر و دربردارندهٔ رخدادهای لحظه‌ای می‌باشد که فوق العاده‌تر از تمام ۷۰ سالی است که در پی آن می‌آید.

ساموئل تیلور کولریج

در هنگام لقاح، هستهٔ یک اسپرم[1] به غشای سلولی یک اووسیت نفوذ می‌کند تا یک زیگوت تشکیل شود. این تخم تک سلولی، به ۲ و سپس ۴ سلول تقسیم می‌شود و هنگامی که دوبرابرشدن سلول‌ها ۵۰ بار شود، ارگانیسم حاصل، از ۲۰۰ نوع سلول متمایز، و کلاً ۱۰۰۰۰ تریلیون سلول تشکیل می‌شود. این یک انسان کاملاً شکل‌گرفته می‌باشد که دارای فیزیولوژی و بیوشیمی پیچیده‌ای است و دارای قابلیت کشف جهان و شناسایی ذرات زیر اتمی می‌باشد. چندان شگفت‌آور نیست که زیست‌شناسان و متخصصان ژنتیک، با کشف مکانیسم‌های نمو اولیه، محسور شوند. بسیاری از اسرار تا به‌حال کشف نشده‌اند ولی پیشرفت در درک حوادث کلیدی و مسیرهای پیام رسانی، سریع بوده است.

پس از طی ۱۲ هفته از بارداری، جنین انسان قابل شناسایی است (یعنی در حدود سه ماهه نخست). رشد طبیعی نیازمند یک محیط مادری مناسب می‌باشد، اما یکپارچگی ژنتیکی، بنیادی بوده و حوزه‌ی ژنتیک تکوینی را به وجود آورده است. اکثر اطلاعات ما در مورد فرآیندهای مولکولی، حاصل کار بر روی مدل‌های جانوری، به خصوص موش می‌باشد که ژنومی بسیار مشابه به ژنوم انسان دارد.

زندگی پیش از تولد می‌تواند به ۳ مرحلهٔ اصلی پیش‌رویانی، رویانی و جنینی تقسیم شود (جدول ۱-۹) در خلال مرحلهٔ پیش‌رویانی، مجموعهٔ کوچکی از سلول‌ها، نخست به‌صورت دیسک دولایه[2] و سپس به‌صورت صفحه سه‌لایه[3] (شکل ۱-۹) قابل تشخیص می‌باشد که برای توسعه و تکوین نوزاد انسان ایجاد می‌شود، در دوران رویانی، به موازات تجمع و تمایز سلولی که منجر به تشکیل بافت و اندام می‌شود، محورهای پشتی شکمی، دور و نزدیک و سری - پایی استقرار می‌یابند. مرحلهٔ نهایی جنین، با رشد و تکوین سریع رویان (که اکنون به‌نام جنین شناخته می‌شود) با بالغ شدن و تبدیل آن به نوزاد انسانی که دارای قابلیت حیات است، هویت می‌یابد.

به‌طور میانگین، طول مدت این فرآیند فوق‌العاده، ۳۸ هفته می‌باشد. طبق قرارداد، زمان بارداری از اولین روز پس از آخرین قاعدگی[4] (LMP)، که به‌طور معمول، دو هفته پیش از لقاح است، تعیین می‌شود. در نتیجه زمان و مدت بارداری طبیعی (اغلب به‌طور اشتباه)، ۴۰ هفته ذکر می‌شود.

لقاح و گاسترولاسیون

لقاح فرآیندی است که در خلال آن، گامت‌های نر و ماده باهم ادغام می‌شوند. این فرآیند در لولهٔ فالوپ رخ می‌دهد. از میان ۲۰۰-۱۰۰ میلیون اسپرم که وارد مجرای تناسلی زن می‌شود، تنها حدود چند صد عدد از آنها، به‌مکان لقاح می‌رسند. از این تعداد نیز به‌طور معمول، تنها یک اسپرم موفق به نفوذ در تاج شعاعی[5] و سپس منطقهٔ شفاف[6] و در نهایت، غشای سلولی اووسیت می‌شود. در این زمان اووسیت می‌تواند تقسیم دوم میوز خود را کامل کند (شکل ۱۵-۳ را ملاحظه کنید). پس از آن‌که اسپرم به اووسیت نفوذ کرد و فرآیند میوز کامل شد، دو هسته‌ای که اکنون پیش‌هسته نامیده می‌شوند، باهم ادغام می‌شوند تا

1- spermatozoon

2- Bilaminar disc
3- trilaminar disc
4- Last menstrual period
5- corona radiata
6- Zona pellucida

بدین طریـــق، عدد دیپلوئید ۴۶ کروموزوم را حفظ کنند. این یک مواجهه‌ی مولکولی تصادفی با شانس بالایی از عدم موفقیت است که از مشاهدات جنین اولیه‌ی انسانِ حاصل از برنامه‌های لقاح در شرایط خارج رحمی (in vitro) در می‌یابیم. ممکن است این واقعه تا حدودی به طرز شـــگفت انگیزی به ســـرعت دوستیابی تشبیه شود که در آن زوجین آزمایش می‌کنند که آیا تنها بر اساس یک برخورد کوتاه با یکدیگر سازگاری دارند یا خیر.

تکوین رویانی بســـیار اولیه و سلول زایشـــی، دو دوره‌ای می‌باشـــند که با تغییرات گســـترده در الگوی متیلاسیون DNA و برنامه‌ریزی مجدد اپی‌ژنتیک مشـــخص می‌شـــوند. سلول‌های زایشی اولیه، با بالغ شـــدن، کلاً دمتیله می‌شوند و سپس در طی گامتوژنز یعنی زمانی که بیشـــتر نقش گذاری‌های متیلاســـیون DNA، مشـــخص می‌شـــود، دوباره از نو متیله می‌شوند. پس از عمل لقاح، موج دوم تغییر رخ می‌دهد. اووســـیت به سرعت نقش گذاری‌های متیل را از DNA اســـپرم را برمـــی‌دارد، که این کار دارای اثر برگرداندن دوبارهٔ زمان‌سنج تکوین در نقطه آغاز است. در مقابل، ژنوم **مادری** به‌صورت غیرفعالتری دمتیله می‌شـــود به نحوی که علائم نقش‌گذاری[1] در برابر دمتیلاسیون مقاومت نشان می‌دهند. موج ســـوم متیلاسیون، الگوی متیلاسیون DNA سلول ســـوماتیک را پس از لانه گزینی به صورت denovo یا از نو انجام می‌دهد. این وضعیت‌های متناوب متیلاســـیون، در زمانی که دو ژنومی که در ابتدا نسبت به‌هم متفاوت بودند باهم مواجه می‌شوند به کنترل نمودن این‌که کدام ژن‌ها فعال و یا بیان شـــوند، کمک می‌کند.

تخم لقاح‌یافته یا زیگوت، وارد یکســـری تقسیمات میتوزی می‌شـــود و در عرض ۳۰ ساعت به ۲ سلول، در عرض ۴۰ ساعت به ۴ ســـلول و در عرض ۳ روز به ۱۶-۱۲ سلول تبدیل می‌شود. در ایـــن مرحله به آن مورولا[2] گفته می‌شـــود. یک مفهوم کلیدی در تمـــام مراحل نمو و تکوین، ظهور قطبیت[3] در درون گروه‌های ســـلولی یا بخشی از فرآیند تمایز است که طی آن، انواع متعددی ســـلول، با مشـــخصات و هویت منحصر به فرد را، ایجاد می‌کند. هرچند مکانیسم‌های دقیق آن چندان مشخص نیست. مشاهدات گویای این مطلب اســـت که این رخداد، بســـیار زودهنگام، آغاز می‌شود. در تخم لقاح‌یافتهٔ موش، نقطهٔ ورود اسپرم مشخص‌کنندهٔ سطحی است که در آن اولین تقسیم سلولی (تسهیم) رخ می‌دهد این رخداد زایشـــی، نخســـتین گام از مراحل تکوینی می‌باشد که

1- Imprinting
2- morula
3- Polatity

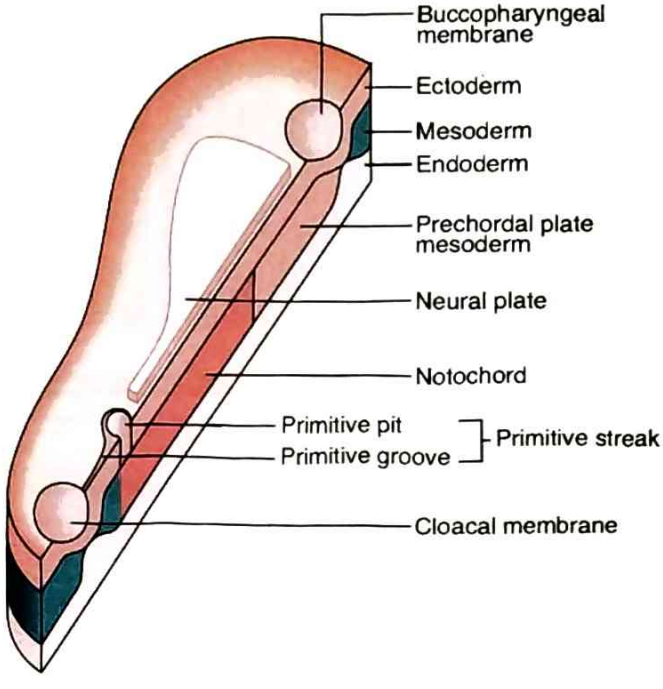
جدول ۱-۹ رویدادهای اصلی در تکوین نوزاد انسان

مرحله رویان/جنین	زمان بعد از لقاح	طول بدن
مرحله پیش رویانی		
اولین تقسیم سلولی	۳۰ ساعت	
زیگوت به حفره رحم می‌رسد	۴روز	
لانه گزینی	۵-۶ روز	
تشکیل دیسک دولایه	۱۲ روز	۰/۲ mm
لیونیزاسیون در دخترها	۱۶روز	
تشکیل دیسک سه لایه و شیار اولیه	۱۹ روز	۱mm
مرحله رویانی		
اندام زائی	۴-۸ هفته	
تشکیل مغز و طناب نخاعی و اولین علائم قلب و جوانه‌های دست و پا	۴هفته	۴mm
مغز، چشـــم، قلب و دســـت و پا به سرعت رشـــد کرده و روده و ریه‌ها شروع به رشد می‌کنند.	۶ هفته	۱۷ mm
انگشتان ظاهر شده، گوش‌ها، کلیه‌ها، کبد و ماهیچه‌ها در حال رشد هستند	۸هفته	۴ cm
و کام بسته می‌شود و مفاصل شکل میگیرد.	۱۰هفته	۶ cm
از نظر جنسی تمایز جنسی را تقریباً کامل می‌کنند	۱۲هفته	۹ cm
مرحله جنینی		
حرکات جنینی احساس می‌شود	۱۶-۱۸هفته	۲۰cm
پلک‌ها باز می‌شود جنین در حال حاضر با مراقبت‌های ویژه زنده می‌ماند.	۲۴-۲۶هفته	۳۵cm
افزایش وزن ســـریع در نتیجه رشد و تجمع چربی با بالغ شدن ریه ها	۲۸-۳۸هفته	۴۰-۵۰ cm

به‌نام محور پشتی-شکمی (یا محور اولیه رویان)، خوانده می‌شود.

تقســـیم ســـلولی بیشـــتر، منجـــر بـــه شـــکل‌گیری یک **بلاستوسیست**[4] می‌شود که متشـــکل از یک توده سلولی داخلی یا **امبریوبلاست**[5] (که قرار است به رویان تبدیل شود) و یک توده سلولی خارجی یا **تروفوبلاست**[6] (که به جفت تبدیل می‌شود) است.

4- blastocyst
5- embryoblast
6- trophoblast



شکل ۱-۹ یک دیسک سه لایه شماتیک که در امتداد محور قدامی انتهایی معین شده است. سلولهای اکتودرم آینده (لایه بالایی) از طریق شیار ابتدایی مهاجرت کرده و اندودرم (لایه زیرین) و مزودرم (آبی) را تشکیل می‌دهند. تشکیل صفحه عصبی در اکتودرم، که به سیستم عصبی مرکزی تمایز می‌یابد، شامل سیگنالینگ sonic hedgehog است که در نوتوکورد و مزودرم سطح پری کوردیال است.

فرآیند تبدیل تودهٔ سلولی داخلی به یک صفحهٔ دو تیغه‌ای و پس از آن یک صفحهٔ سه تیغه‌ای، (شکل ۱-۹ را ملاحظه کنید) به **گاسترولاسیون** معروف است. **گاسترولاسیون** بین شروع هفتهٔ دوم و پایان هفتهٔ سوم رخ می‌دهد.

بین هفته‌های چهار الی هشت، شکل بدن ایجاد می‌شود. این فرآیند با تشکیل شیار اولیه در انتهای خلفی رویان، آغاز می‌شود. لایه‌های زایشی دیسک سه لایه ایی، تبدیل به ساختارهای **اکتودرمی، مزودرمی** و **آندودرمی** می‌شوند (کادر ۱-۹). همچنین لولهٔ عصبی شکل می‌گیرد و سلول‌های ستیغ عصبی، با هدف ایجاد گانگلیون‌های حسی، سیستم عصبی سمپاتیک، سلول‌های رنگدانه‌ای و نیز استخوان و غضروفِ بخش‌هایی از صورت و کمان‌های برانشیال، مهاجرت می‌کنند.

بیماری‌هایی که در قلمرو سلول‌هایی با منشاء ستیغ عصبی رخ می‌دهند (مانند نوروفیبروماتوز فصل ۱۹)، گاهی اوقات به‌نام **نوروکریستوپاتی** شناخته می‌شوند. دورهٔ بین هفته‌های ۴ و ۸، دورهٔ اندام‌زایی است، که در خلال آن، تمامی اندام‌های اصلی شکل می‌گیرند و ویژگی هر ناحیه در جهت سری-دمی، به سمت پایین محور رویان، پیش می‌رود.

کادر ۱-۹ منشا اندام‌ها و بافت‌ها

اکتودرم

سیستم عصبی مرکزی
سیستم عصبی محیطی
پوست شامل مو و ناخن
غدد زیر جلدی
مینای دندان

مزودرم

بافت همبند
غضروف و استخوان
ماهیچه صاف و مخطط
سیستم قلبی عروقی
سیستم ادراری تناسلی

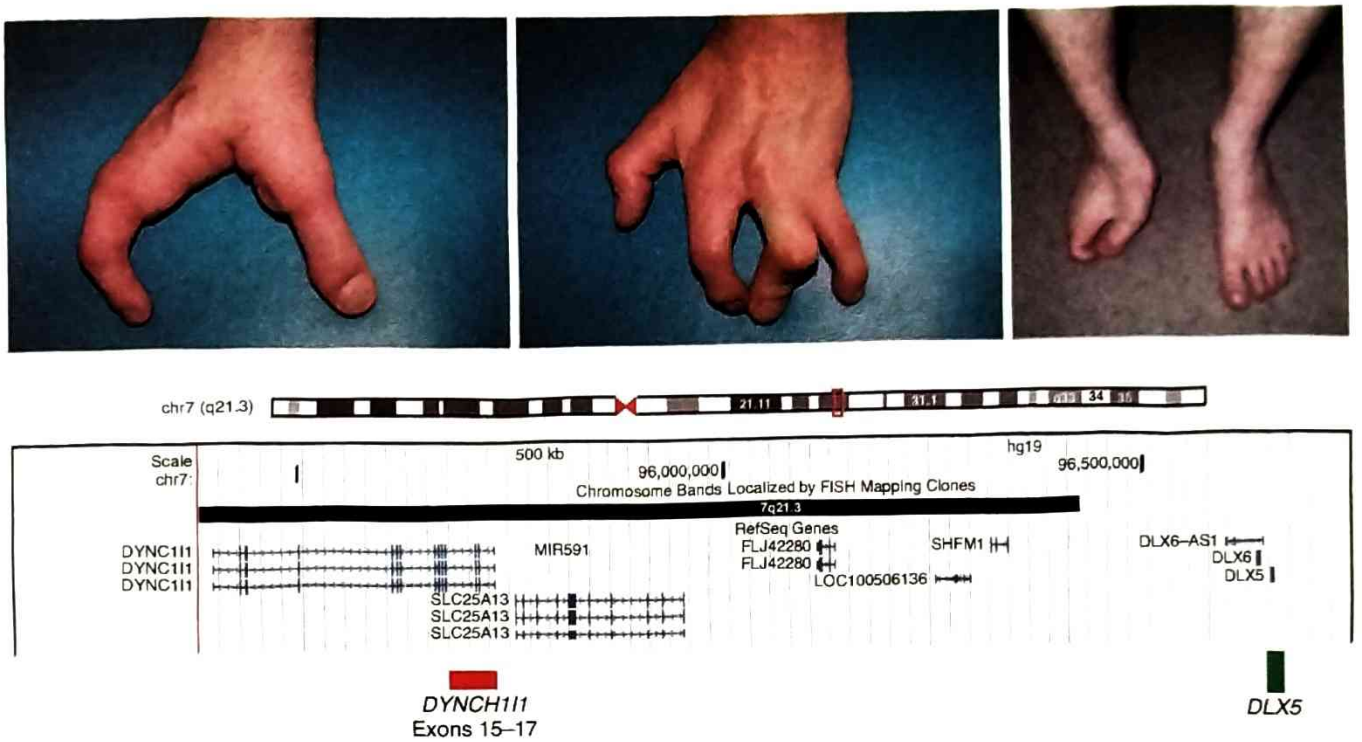
اندودرم

تیموس و تیروئید
دستگاه گوارش (معده روده)
کبد و پانکراس

خانواده‌های ژنی تکوینی

اطلاعات درباره عوامل ژنتیکی که باعث شروع، حفظ و هدایت جنین زایی می‌شود، کامل نیست. با این وجود مطالعات ژنتیکی گسترده روی مگس میوه، **دروزوفیلا ملانوگاستر**، و مهره‌دارانی از قبیل موش، جوجه و ماهی زبرا[1] (گورخری)، تعدادی از ژن‌ها و خانواده‌های ژنی را که نقش‌های مهمی در فرآیندهای نموی و تکوینی اولیه دارند، مشخص نموده است. این امکان وجود دارد که از طریق مطالعات بیان ژن، چندین آبشار یا مسیر نموی کلیدی، با جزئیات کامل آنها، شناخته شوند. به‌طور معمول، خانواده‌های ژنی شناسایی‌شده در مهره‌داران، دارای همولوژی توالی بسیار بالایی با ژن‌های تنظیم‌کنندهٔ مراحل تکوینی در دروزوفیلا دارند. مطالعات اخیر روی انسان‌ها نشان‌دهندهٔ این مطلب است که ایجاد جهش در اعضای گوناگون این خانواده‌های ژنی، می‌تواند منجر به بدریختی‌های ایزوله و سندرم‌های ناهنجاری مادرزادی چندگانه، شود (به جدول ۵-۱۶ مراجعه شود). بسیاری از ژن‌های نموی، پروتئین‌هایی به‌نام فاکتورهای رونویسی را تولید می‌کنند (فصل ۲) که رونویسی RNA از روی الگوی DNA را، توسط اتصال به توالی‌های DNA ای تنظیمی خاص سبب می‌شوند و کمپلکس‌هایی تشکیل می‌شود که باعث شروع رونویسی از روی DNA، توسط RNA

1- Zebrafish



شکل ۲-۹ بدشکلی دست و پای شکافته (SHFM)، که به عنوان اکترواداکتیلی نیز شناخته می‌شود و ژن آن روی کروموزوم q21.37 می‌باشد. در فرد با SHFM (و یکی از اعضای خانواده) حذف تقریباً ۱۰۰ کیلوباز رخ داده است و اگزون ۱۵– ۱۷ ژن DYNCH1I1 را که دارای تقویت کننده ژن پایین دست DLX5 است، حذف شود. هرگونه اختلال در رابطه بین DLX5 و تقویت کننده آن باعث SHFM می‌شود.

پلیمراز می‌گردد.

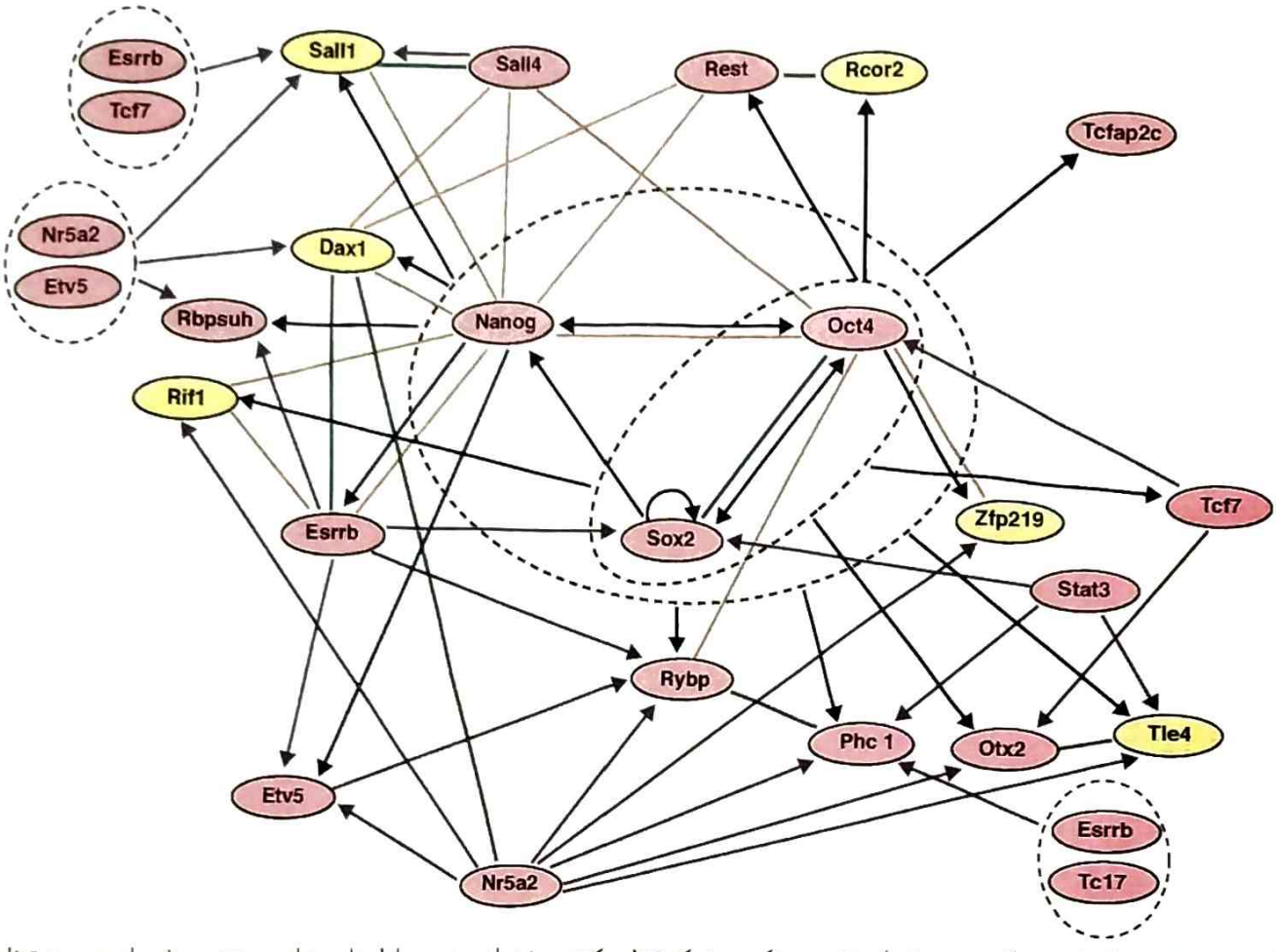
تعدادی از مکانیسم‌ها و عناصر تنظیمی مختلف برای ژن‌های تکوینی علاوه بر رونویسی وجود دارند که پروموترها، تقویت کننده‌ها و سرکوب‌گرها می‌باشند. اینکه روابط بین این عناصر و ژن‌های هدف شان در فضای مولکولی هسته می‌تواند برای بیان ژن حیاتی می‌باشد، روشن شده است و با یک حذف، معکوس شدگی، مضاعف شدگی یا جهش کوچک مداخله‌گر در آن ناحیه مختل گردد، این مسأله توضیح می‌دهد که چرا در برخی از خانواده‌های دارای بیماری تک ژنی تلاش برای یافتن جهش ژنی بی نتیجه است که با پیچیدگی‌های مولکولی شرح داده شده در اکترواداکتیکی یا بدریختی دست-پا-جدا (SHFM)[1] نشان داده شده است.

لوکوس SHFM نوع 1، کروموزوم 7q21.3 است و موارد متعددی در ارتباط با یک جابه جایی دوجانبه یا بازآرایی کروموزومی در این لوکوس گزارش گردیده اند. اکنون واضح است که ژن کلیدی عامل بیماری، *DLX5* می‌باشد اما تقویت‌کننده‌ی آن و فاصله مکانی با آن تقویت کننده باید دست‌نخورده باشد. تقویت کننده در این مورد تقویت کننده در درون اگزون‌های انتهایی یک ژن بالادستی موسوم به *DYNC1I1* یافت می‌شود (شکل ۲-۹)، که نقش خاص خود را در تکوین عصبی ایفا می‌کند. در بیماری بدریختی دست و پای شکافته (SHFM) یک نفوذ پذیری کاهش یافته یا عدم نفوذ پذیری وجود دارد که به آسانی قابل توضیح نیست.

در کنار این عناصر تنظیمی خاموش یا روشن کننده‌ی ژن‌ها به وسیله‌ی فعال سازی یا سرکوب بیان ژن، مجموعه‌های پیچیده و بسیار هماهنگی از آبشارهای پی در پی و حلقه‌های فیدبکی در طی تکوین طبیعی رخ می‌دهند که دربردارنده‌ی تنظیم فرآیندهای جنین شناختی بنیادی نظیر القا[2] (فرآیندی که در آن، پیام‌های خارج سلولی موجب ایجاد تغییر از یک سرنوشت سلولی به سرنوشت سلولی دیگر در گروه خاصی از سلول‌ها می‌شوند)، **قطعه‌بندی**[3]، **مهاجرت**[4]، **تمایز**[5] و **مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول (آپوپتوز**[6]**)**، هستند. عقیده بر آن است که این فرآیندها، توسط فاکتورهای رشد، گیرنده‌های سلول و مواد شیمیایی‌ای با نام **مورفوژن‌ها** (ریخت‌زاها) میانجی‌گری می‌شوند. مولکول‌های پیام‌رسان دخیل در بین گونه‌ها، بسیار شبیه به‌هم می‌باشند.

1- split-hand-foot

2- indnction
3- segmentation
4- migration
5- differentiation
6- apoptosis



شکل ۳-۹ نمونه‌ای از شبکه پیچیده ژن/پروتئین در تکوین. شبکه تنظیم کننده پیشنهادی در سلول‌های بنیادی جنینی موش با محوریت تنظیم کننده‌های اصلی SOX2، OCT4 و NANOG. تنظیم کننده‌های اصلی (صورتی) و شرکای متقابل پروتئین آنها (زرد). فلش‌های آبی و صورتی نشان دهنده برهمکنش‌های تنظیمی هستند. خطوط نارنجی و سبز نشان دهنده برهمکنش پروتئین می‌باشند. برخی از تنظیم کننده‌ها چندین بار ظاهر می‌شوند تا تعداد فلش‌های متقاطع را کاهش دهند. پیکان‌های بیضی خط کشی نشان می‌دهد که اهداف توسط همه تنظیم کننده‌های داخل بیضی تنظیم می‌شوند.

علایم پروتئینی که بیش از همه شناسایی شده‌اند اعضایی از **خانوادهٔ فاکتور رشد** (TGF β)[1] **خانوادهٔ بی‌بال** (wnt)[2] و خانوادهٔ **هِج‌هاگ**[3] (Hh)، می‌باشند (بخش‌های زیر را ملاحظه کنید). به‌علاوه آشکار شده است که در هر ارگانیسم مسیرهای مولکولی یکسان در دومین‌های تکوینی متفاوت، مجدد به کار گرفته می‌شود. همچنین این مسیرهابه دقت به هم پیوسته و ارتباطات بسیاری بین آن‌ها وجود دارد (شکل ۳-۹).

الگوبندی اولیه

ظهور مزودرم مستلزم عبور از مرحلهٔ دیسک **دولایه** به دیسک **سه‌لایه** یا پدیدهٔ **گاستروولاسیون** است. القای مزودرم - شروع، حفظ و الگوبندی این لایه- با دخالت چندین خانوادهٔ کلیدی از فاکتورهای پیام‌رسان صورت می‌گیرد. خانواده **Nodal** در شروع، فاکتورهای رشد فیبروبلاستی (**FGF**ها)[4] و **Wnt**ها در حفظ و **BMP**ها[5] (پروتئین‌های ریخت زای استخوان) در تعیین الگوی مزودرم نقش دارند. مسیرهای پیام‌رسانی، زمانی فعال می‌شوندکه یک لیگاند کلیدی، به گیرنده‌های پروتئینی خاص متصل در غشاء، وصل شود. این فرآیند معمولاً منجر به فسفوریلاسیون یک فاکتور سیتوپلاسمی می‌شود و به نوبه خود باعث اتصال با فاکتور(های) سیتوپلاسمی دیگر می‌گردد. سپس این فاکتورها به هسته می‌روند و در آنجا فعالیت رونویسی با اهداف خاص، انجام می‌شود.

در مورد مسیرهای Nodal و BMP، اتصال لیگاند، به یک پروتئین هتروترامری اختصاصی متصل به غشاء باعث شروع

1- transforming growth factor-β
2- Wingless (Wnt)
3- hedgehog
4- fibroblast growth factors
5- Bone morphogenetic

فرآیند پیام‌رسانی می‌شود که در میان تمامی اعضای خانوادهٔ *TGF-β* میانجی‌گرهای سیتوپلاسمی، که فاکتورهای Smad می‌باشند مشترک است (بخش بعد را ملاحظه کنید). رویان ظاهراً در امتداد محور پشتی-شکمی، دارای شیب گرادیان در فاکتور Nodal می‌باشد. البته اهمیت و نقش این گرادیان‌ها (شیب‌ها) در القای مزودرم، ناشناخته است.

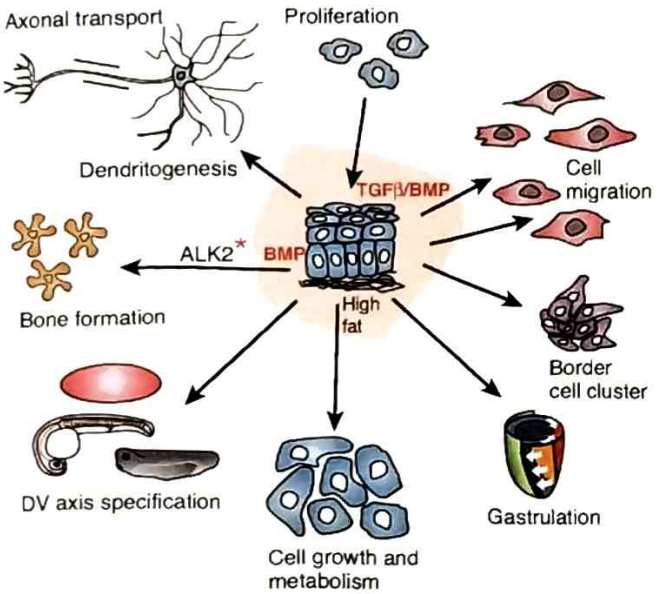
مسیر Wnt دارای دو شاخهٔ اصلی است: یک مسیر وابسته به کاتنین[1] (مسیر استاندارد)[2] و مسیر دیگر که مستقل از آن است. در مسیر استاندارد، لیگاند Wnt به یک کمپلکس پروتئینی هترودایمری غشایی (Frizzled / LRP) (پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم) متصل به غشاء، وصل می‌شود. پیام‌رسانی درون‌سلولی پایین‌دستی، مستلزم حضور یک G پروتئین است. اثر آن، گسستن یک کمپلکس سیتوپلاسمی بزرگ می‌باشد، که اجزای آن شامل آکسین[3]، پروتئین آدنوماتوز پلیپوز کولی (APC؛ فصل ۱۴) و پروتئین گلیکوژن سنتتازکیناز ۳ (GSK-3K) است. این گسستن کمپلکس پروتئینی مانع از فسفریلاسیون βکاتنین (و نهایتا مانع پلی یوبی کوئیتیناسیون آن و در نتیجه م) تخریب آن می‌شود، ولی زمانی که β کاتنین تجزیه نشود، انباشته شده و به هسته می‌رود و در آنجا رونویسی از روی ژن‌های تنظیمی ویژه پشتی[4] را فعال می‌کند.

اتصال لیگاند به گیرنده FGF، منجر به دایمر شدن گیرنده و ترانس فسفریلاسیون دُمین سیتوپلاسمی گیرنده می‌شود، با فعال شدن Ras و سایر کینازها، یکی از آنها وارد هسته شده و فاکتورهای رونویسی هدف را فعال می‌کند. WNT10A جهش‌یافته در انسان منجر به شکلی از دیس‌پلازی اکتودرمی (دیس پلازی دندانی-ناخنی-پوستی)[5] می‌شود و WNT4 یکی از ژن‌های دخیل در سندرم نادر مایر-روکیتانسکی-کوستر[6] می‌باشد که با بدریختی‌های مجرای مولرین (دستگاه تناسلی زنانه) مشخص می‌گردد.

ابرخانواده‌ی TGF-β در تکوین و بیماری

تاکنون معلوم شده است که حدود ۳۳ عضو از این خانواده از عوامل رشد ترشح شده و سایتوکاین در سلول‌های پستانداران وجود دارند. سیتوکاین‌ها طبقه‌ای از مولکول‌های پیام رسان و

1- β-Catenin
2- canonical
3- Axin
4- dorsal
5- odonto-onycho-dermal dysphlasia
6- Mayer-Rokitansky-Kuster



شکل ۴-۹ خلاصه‌ای از پاسخ‌های بیولوژیکی به سیگنال دهی TGF. دامنه فرآیندهایی که تحت تأثیر این خانواده بزرگ قرار می‌گیرد بسیار وسیع است.

تنظیم کننده‌های پلی پپتیدی هستند که سلول‌ها را قادر به برقراری ارتباط می‌سازند. آنها از این نظر با هورمون‌ها تفاوت دارند که توسط غدد مجزایی تولید نمی‌شوند. این پلی پپتیدهای پیام رسان خارج سلولی از طریق یک آبشار، پیام را انتقال می‌دهند تا بیان ژن را در درون هسته سلول تنظیم نمایند. این امر به واسطه‌ی اتصال با گیرنده‌های سطح سلول حاصل می‌گردد که در مجموعه‌ای از واکنش‌ها، فسفریلاسیون و فعال‌سازی گیرنده کینازهای خاص را القا می‌کنند. این به جابجایی کمپلکس‌ها به درون هسته می‌انجامد که فعال سازی رونویسی یا سرکوب ژن‌های هدف پاسخگو را اِعمال می‌کند. خانواده TGF-β می‌تواند به دو گروه تقسیم شود: (۱) BMPها و (۲) TGF-βها، اکتیوین‌ها، nodal و میوستاتین که از طریق پروتئین‌های SMAD گوناگون فعالیت دارند. نهایتاً این ابرخانواده دخالت فعالانه در محدوده‌ی بسیار وسیعی از فرآیندهای سلولی و تکوینی دارد (شکل ۳-۹). این شامل تنظیم چرخه‌ی سلولی، مهاجرت سلولی، اندازه‌ی سلول، گاسترولاسیون و محوربندی و فعالیت‌های متابولیکی می‌باشد. در ارتباط با سلامتی و بیماری، پیامدهایی برای ایمنی، سرطان، بیماری قلبی، دیابت و سندرم‌های مارفان و لویز-دیتز[7] وجود دارند (فصل ۱۹). پیام رسانی بیش از حد (بیان بیش از حد) BMP4 در عارضه‌ی نادر استخوانی فیبرودیس‌پلازی استخوانی پیش رونده[8] یافت شده است که رسوب استخوانی نابجای ناتوان

7- Loeys-Dierz
8- fibrodysplasia ossificans progressiva

کننده در اثر وجود جهش ACVR1 (کدکننده‌ی یک گیرنده BMP نوع ۱) اتفاق می‌افتد. نشـــان داده شده است که گیرنده ۲ BMP جهش یافته یک دلیل فشـــار خون بـــالای ریوی اولیه خانوادگی (فصل ۱۹) می‌باشد. همچنین پیام رسانی BMP در دندریت زایی و انتقال اکسونی دخالت دارد.

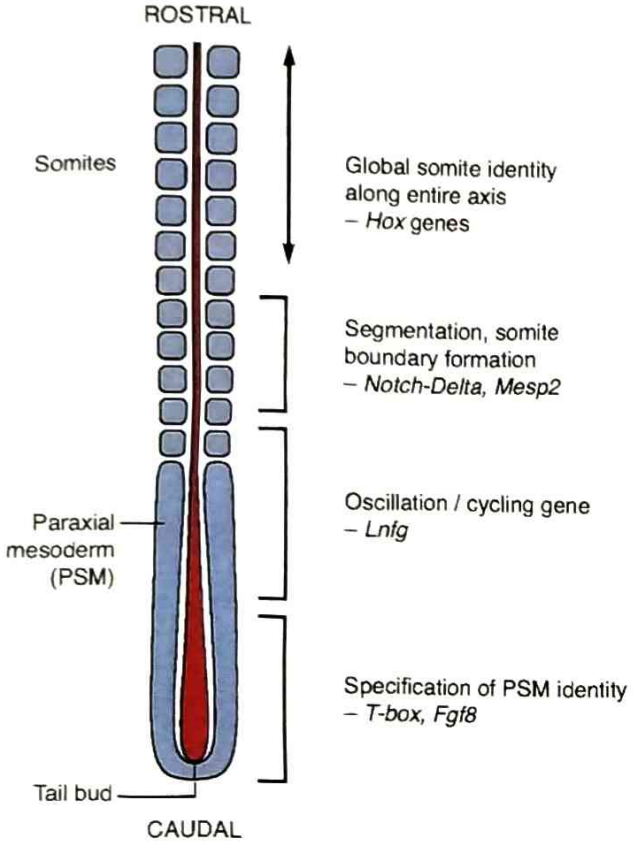
سومیت زایی، پیام رسانی Notch و اسکلت محوری

محور ستون مهره ها، ارتباط تنگاتنگی با تکوین محور اولیهٔ بدن در طـــی فرآیند گاسترولاســـیون دارد و در طی این فرآیند، مـــزودرم پری ســـومیتیک[1] (PSM) که در آن ســـومیت‌ها ایجاد می‌شـــوند، در مهره‌داران عالی شکل می‌گیرد. سیگنال‌های FGF و Wnt نقش‌هـــای حیاتی را در اختصاصیت PSM، بازی می‌کنند. ســـومیت‌ها به صورت قطعه‌های بافتی، از PSM در جهت سری-دمی[2]، شکل می‌گیرند (شکل ۹-۵). هر کدام با تناوب دقیقی که در دههٔ ۱۹۷۰ به شکل‌گیری الگوی »ساعت و جبهه موج« منجر شد، مشخص می‌شوند.

از آن زمان به بعد، تکنیک‌های مولکولی دانسته‌های شایان توجهی را به این مفهوم افزود و مســـیر کلیدی آن، پیام‌رســـانی notch-delta و ســـاعت نوسانی است؛ یک موج موقت و دقیق، از بیان ژن چرخه‌ای اســـت (شامل ژن c-hariy در جوجه و ژن‌های lunatic fringe و hes در مـــوش) کـــه در ناحیه جوانهٔ - دمی[3] در جهت جوانه ســـر ایجاد می‌شـــود و نقش کلیدی در فرآیند تعیین مرزهای ســـومیتی، ایفا می‌نماید. روشن شده است که یکپارچگی ســـاعت نوســـانی قطعات به تعامل‌هـــای پیچیـــده و تقابل بین مسیرهای پیام رسانی Notch، Wnt و FGF وابستگی دارد (شکل ۹-۶ را ملاحظه کنید).

تمامی اجزای پیام‌رســـانی Notch به طور کامل درک نشده اند اما گیرنـــده notch و لیگاندهایش یعنی delta-like-1 و delta-like-3 به همراه presenilin-1 و mesoderm posterior-2 (مزودرم خلفی ۲) به طور هماهنگ عمل می‌کنند و قطبیت ســـری- دمی را در PSM به وجود می‌آورند به طوری که بلوک‌های ســـومیتی شـــکل می‌گیرند. امروزه فتوتیپ‌های انســـانی مربوط به ژن‌های جهش‌یافته، در این مســـیر، به خوبی شـــناخته شده‌اند. این ژن‌ها عبارتنـــد از زوال عقل پیش از پیـــری[4] (presnilin-1)، که دارای وراثت غالب است، و نقص اســـتخوانی شدن مهره‌ای- دنده‌ای[5]

1- Presomitic mesoderm
2- Rostrocaudal direction
3- Tail bud
4- Presenile dementia
5- Spondylocostal dysostosis

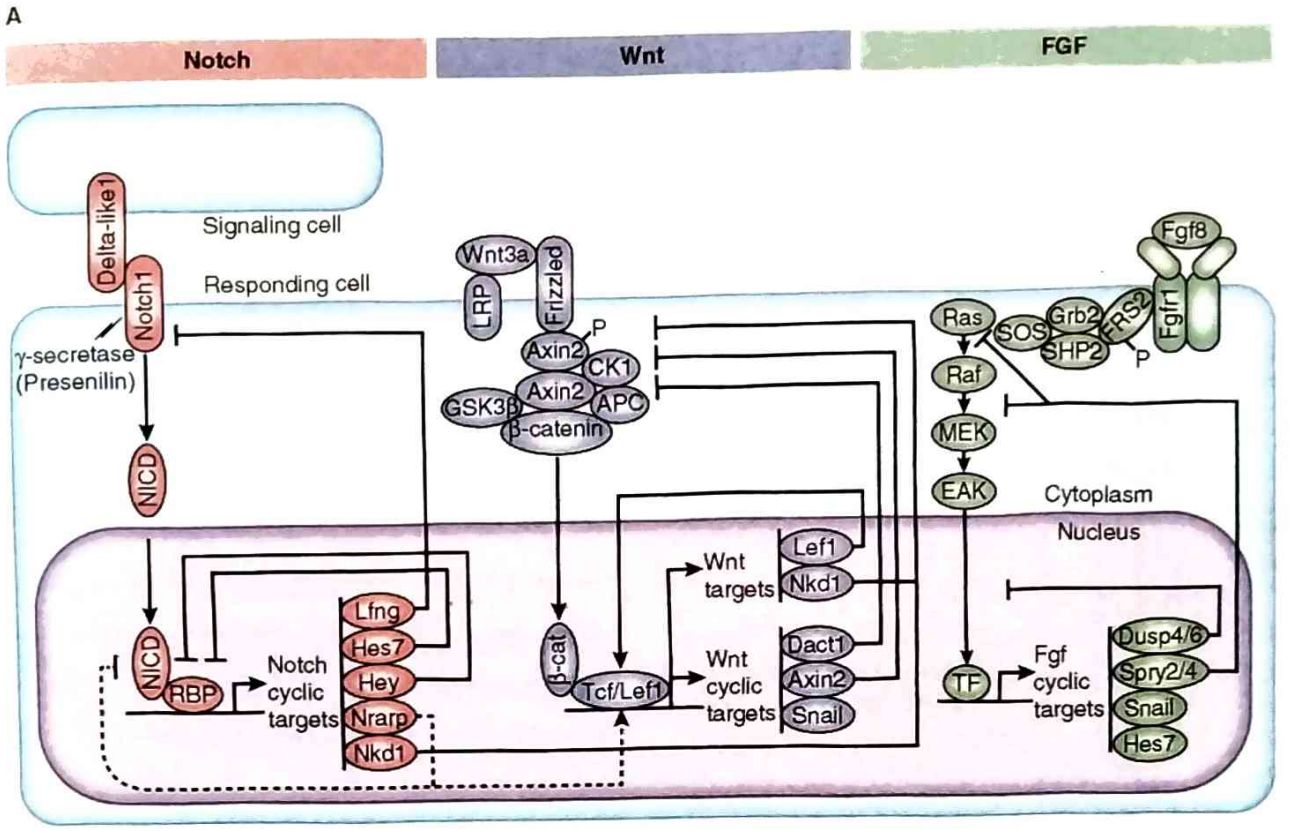


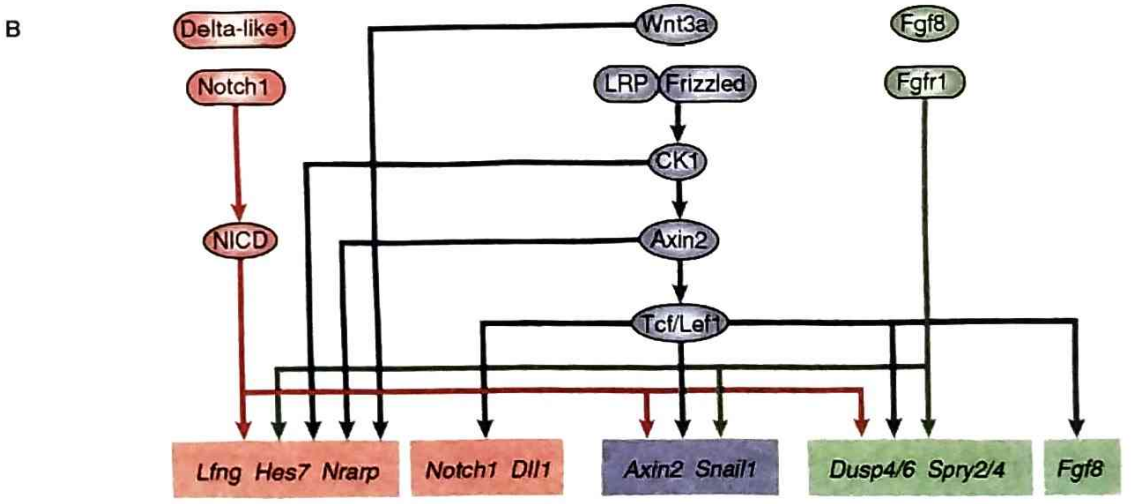
شکل ۵-۹: سوماتوژنز، مسیرپیام رسانی Notch. ژن‌های T-BOX در تعییـــن اختصاصیت PSM نقش دارند. در حالـــی که زمان بندی قطعه قطعه شـــدن به ژن‌های نوســـانی یا چرخه‌ای مهم در تشکیل مرزهای سومیت وابسته است. ژن‌های مسیر Notch-Delta عامل قطبیت محور سری-دمی می‌باشند.ژن‌های HOX دارای کارکرد کلی در تعیین هویت سومیت درکل محور سری-دمی می‌باشند.

با جهـــش در ژنهـــای (Delta-like-3, Mesoderm posterior-2, lunatic fringe, and hairy enhancer of split-7) ارتبـــاط دارد که توارث مغلوب آتوزومی دارد (شکل ۹-۷).

T-BOX6 در مـــواردی از توارث غالـــب و نیز مغلوب نقص اســـتخوانی شـــدن مهره ای-دنـــده‌ای نقـــش دارد. جهش‌های NOTCH1 یک علت نادر برخـــی از انواع بیماری‌های مادرزادی قلبی هســـتند، در حالی که جهش‌هایی در JAGGED1 منجر به بیماری ارثی غالب و بســـیار متغیر سندرم Alagille یا دیسپلازی شریانی-کبدی می‌شود (شکل ۸-۹). جهش‌هایی در NOTCH2 از علل نادر سندرم Alagille و سندرم Hajdu-Cheney می‌باشند.

اختلال در تکوین مهره‌ها در بیمار مبتلا به نقص استخوانی مهره‌ای - دنده‌ای تیپ ۱ (spondylocostal dysostosis type 1)، ناشی از جهش در ژن deltalike ۳، در بخشی از مسیر سیگنالینگ Notch، ایجاد شده است.





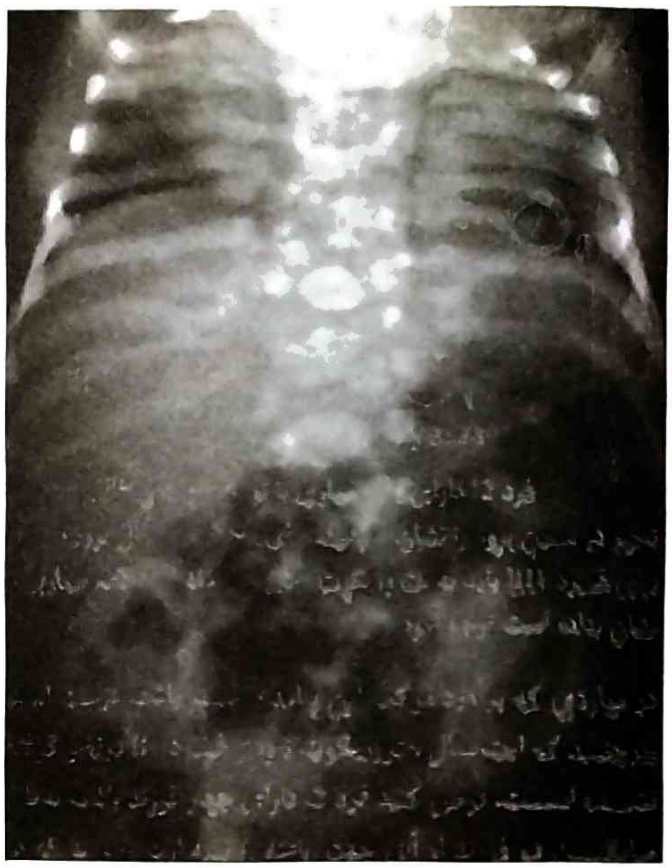
شکل ۶-۹، مسیرهای پیام رسانی Notch، Wnt و FGF و تعامل‌های آنها. این تصویر، مدار اصلی اما پیچیده سه مسیر تکاملی "نوسان‌گر" متمایز را در مزودرم پری سومیتی موش (PSM) نمایش می‌دهد. (A) ژنهای تنظیم شده توسط Notch و FGF به صورت غیر همزمان با ژن‌های مسیر Wnt نوسان می‌کنند و بسیاری در حلقه‌های فیدبک منفی[1] دخیل هستند. جهش در ارتولوگهای انسانی برخی از این ژنها باعث ایجاد سندرم یا ناهنجاریهای متمایز می‌شود. خطوط نقطه چین، برهمکنش‌ها در بافتهای خارج از PSM را نشان می‌دهند؛ و (B) این بخش، برهمکنش بین سه مسیر فوق را نشان می‌دهد که در PSM موش از طریق مطالعه‌ی موش‌های جهش یافته، با تکیه بر آنالیز بیان mRNA به اثبات رسیده است.

1- Negative-feedback-loops

مسیر Sonic Hedgehog – Patched GLI

ژن Sonic hedgehog (SHH)، به همان اندازه که به‌خاطر نام عجیبش شناخته شده به‌دلیل عملکردش نیز مشهور است. SHH تکثیر سلولی را در توزیع ویژهٔ بافت القاء می‌کند و در نوتوکورد، مغز و ناحیهٔ فعالیت قطبی‌کننده[1] اندام‌های در حال تکوین، بیان می‌شود. پس از برش و اصلاح با افزودن یک بنیان کلسترول، پروتئین SHH، به گیرندهٔ خود به‌نام Patched

1- The zone of polarizing activity



شکل ۷-۹: اختلال در تکوین مهره ها در بیمار مبتلا به نقص استخوانی مهره ای – دنده ای تیپ ۱(spondylocostal dysostosis type 1)، ناشی از جهش در ژن deltalike 3 ، در بخشی از مسیر سیگنالینگ Notch ، ایجاد شده است.

(PTCH) که یک پروتئین غشایی است، اتصال می‌یابد. کارکرد طبیعی PTCH، مهار پروتئین تراغشایی دیگری به‌نام (Smo) Smoothered می‌باشد. اما زمانی که به این پروتئین، SHH متصل شود، اثر مهاری از بین رفته و آبشار پیام‌رسانی در درون سلول، فعال می‌شود. اهداف اصلی درون سلولی، GLI (انکوژن مرتبط با گلیوما) می‌باشد که جزء خانوادهٔ فاکتورهای رونویسی است (شکل ۹-۹).

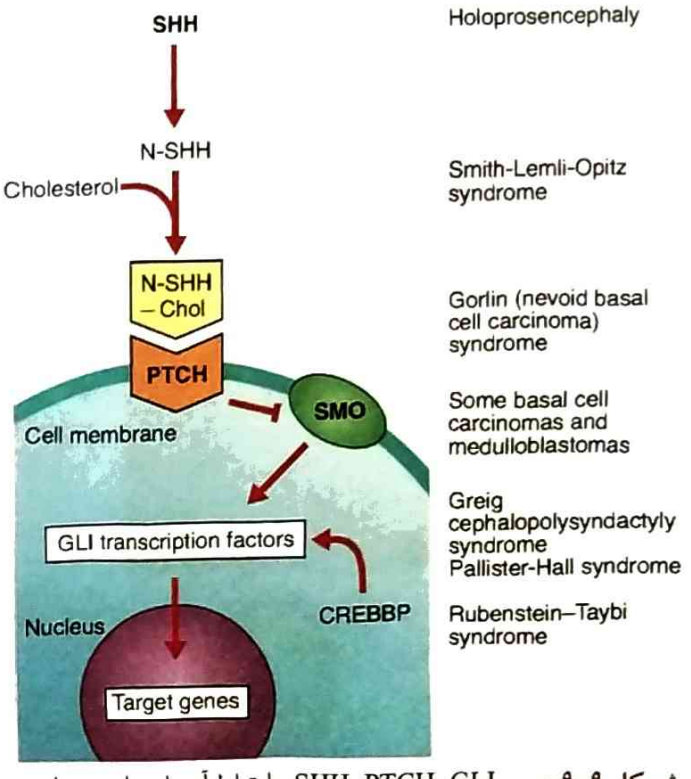
نقص‌های مولکولی در هر قسمتی از این مسیر منجر به تعدادی از سندرم‌های بدشکلی ظاهراً گوناگون می‌شود (شکل ۹-۹ را ملاحظه کنید). بروز جهش یا حذف در SHH (کروموزوم q ۳۶۷) منجر به بیماری هولوپروزنسفالی می‌شود (شکل ۱۰-۹) که در آن نقص اولیه به‌صورت شکافتگی ناقص مغز در حال تکوین، به شکل نیم کره‌ها و بطن‌های جداگانه می‌باشد. شدیدترین فرم این بدشکلی، سیکلوپیا[1] (وجود یک چشم مرکزی واحد) است. پیچیدگی تکوین اولیه را می‌توان با این واقعیت درک کرد که تاکنون حداقل دوازده منطقه کروموزومی

1- Cyclopia

شکل ۸-۹: (A)پسر مبتلا به سندرم Alagille و جهش تایید شده در JAGGED1 که بیماری مادرزادی قلبی را نشان می دهد. (B) همان پسر چند سال قبل تر با والدینش. مادرش مبتلا به رتینوپاتی رنگدانه ای است و از نظر جهش ژنی مشابه ، مثبت می باشد.

در بیماری زایی هولوپروزنسفالی دخیل می‌باشند (فصل ۱۶). جهش درژن (۹q۲۲) PTCH موجب ایجاد سندرم گورلین (سندرم کارسینوم سلول بازال نووئید؛ شکل ۱۱-۹) می‌شود که شامل چندین کارسینوم‌های سلول بازال، کراتوسیت‌های اُدونتوژنیک (کراتوسیست ادنتوژنیک یک کیست تکاملی نادر و خوش خیم اما محلی قرار دارد که تهاجمی است. این بیماری اغلب فک پایین را تحت تأثیر قرار می‌دهد و بیشتر در دهه سوم زندگی ظاهر می‌شود. م) دنده‌های شکاف‌دار یا دو شاخه، کلسیفیکاسیون فالکس سربری[2] مغزی (کلسیفه شدن داس مغزی که همان چین خوردگی بزرگ سخت شامه است م) و فیبرومای تخمدان می‌باشد. جهش در SMO (۷q۳۱) در تعدادی از کارسینوم‌های سلول بازال و مدولوبلاستوماها، یافت شده است. جهش در GLI3 (۷q۱۳) موجب بروز سندرم‌های پالیستر هال و گریگ[3] می‌شود

2- Falx cerebri
3- Pallister Hall and Grieg syndromes



شکل ۹-۹: مسیر SHH–PTCH–GLI و ارتباط آن با بیماری. عناصر متفاوتی دراین مسیر به عنوان فعال کننده‌ها (فلش) یا بازدارنده‌ها (میله) عمل می‌کنند. پروتئین SHH در ابتدا به شکل N- ترمینال فعال شکسته می‌شود و سپس بوسیله افزودن کلسترول اصلاح و تغییر می‌یابد. وظیفه طبیعی PTCH مهار SMO است، اما وقتی PTCH به SHH متصل می‌شود، وقتی این مهار برداشته می‌شود و سیگنالینگ پایین دستی پیش می‌رود. CREBBP[1]: پروتئین اتصالی به عنصر پاسخگو به cAMP.

1- cAMP response element– binding protein

که در آنها نیز بخش‌های مشخصی از همان قسمت‌های بدن، به میزان کمتر و یا بیشتر، متأثر می‌شوند. اما همچنین ارتباطی دیگربا سایر بیماری‌ها به ویژه سندرم بسیار متغیر اسمیت- لملی- اوپیتز[1] (SLOS) نیز وجود دارد که شامل هولوپروزنسفالی به‌همراه تعدادی از ویژگی‌های مشخصه چهره، نواقص قطعه‌بندی ریوی و ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی و سین‌داکتیلی (چسبیدن دو یا چند انگشت به‌هم) و پلی داکتیلی (چندانگشتی) پس محوری است. این بیماری ناشی از نقص در مرحلهٔ نهایی بیوسنتز کلسترول است که به نوبه خود ممکن است موجب قطع اتصال SHH با گیرندهٔ خود (PTCH) شود. تعدادی از (یا تمامی) ویژگی‌های SLOS می‌تواند به سبب از دست رفتن یکپارچگی در این مسیر باشد. علاوه‌بر این موضوع، یک کوفاکتور برای پروتئین‌های GLI عنصر پاسخ cAMP با نام CREBBP (۱۶p۱۳) وجود دارد که در

1- Smith Lemli Opitz syndrome

شکل ۱۰-۹: ویژگی‌های چهره‌ای مربوط به فرد دارای هولوپروزنسفالی. چشمها به هم نزدیک هستند و یک شکاف لب میانی به دلیل عدم تکوین طبیعی پرولابیا مشاهده می‌شود.

سندرم Rubenstein–Taybi، دچار جهش می‌شود (شکل ۱۲-۹). اختلال در اجزای مختلف SHH نیز در انواع زیادی از تشکیل تومورها، دخالت آشکار دارد.

ژن‌های هومئوباکس (HOX)

در دروزوفیلا، گروهی از ژن‌ها بانام ژن‌های هومئوتیک که کار آنها تعیین هویت هر قطعه می‌باشد، نشان داده شده‌اند. بیان نادرست این ژن‌ها، منجر به بروز ناهنجاری‌های عمدهٔ ساختاری می‌شود. به‌عنوان مثال، ژن Antp که به‌طور طبیعی در دومین قطعهٔ سینه‌ای بیان می‌شود، در صورتی که به‌طور نادرست، در سر بیان شود، آنتن مگس بالغ را تبدیل به پا می‌کند. ژن‌های هومئوتیک شامل توالی ۱۸۰ جفت بازی حفاظت‌شده به‌نام هومئوباکس[2] می‌باشند و عقیده بر آن است که مشخصهٔ ژن‌های دخیل در فرآیند کنترل الگوی فضایی و تکوین می‌باشند. این ناحیه یک دمین ۶۰ آمینواسیدی را کد می‌کند که به DNA در

2- Homeobox

شکل ۱۱-۹. سندرم گورلین (کارسینوم سلول بازال نووئید). (A) این دختر ۶ ساله از یک خانواده بزرگ با سندرم گورلین دارای ماکروسفالی و چهره‌ای شبیه فرشته است.(B) خواهر مبتلای او درسن ۹ سالگی به سرعت، مبتلا به کراتوسیست ادونتوژنیک (پیکان ها) در فک تحتانی خود شده که به سرعت رشد می‌کند و باعث جابجا شدن ریشه دندانهای او گردیده است.

توالی‌های (enhancer) تقویت‌کننده پاسخ دهنده HOX- متصل می‌شود.

بنابراین پروتئین‌های حاصل از ژن‌های حاوی هومئوباکس یا (HOX) فاکتورهای رونویسی مهمی هستند که تعداد زیادی از ژن‌های پایین دست را فعال یا مهار می‌کنند. حداقل ۳۵ هدف پایین دست شناخته شده‌اند. پروتئین‌های HOX، دیگر ژن‌های اجرایی کدکننده فاکتورهای رونویسی یا سیگنال‌های ریخت‌زایی (مورفوژنی) را تنظیم می‌کنند به‌علاوهٔ این‌که در بسیاری سطوح دیگر بر روی ژن‌هایی عملکرد دارند که چسبندگی سلولی، میزان تقسیم‌های سلولی، مرگ سلولی و حرکت سلولی را میانجی‌گری می‌کنند. آنها سرنوشت سلول را رقم زده و در ایجاد الگوی رویانی در طول محور اولیه (سری- دمی) و نیز محور ثانویه (تناسلی و جوانهٔ اندامی)، کمک می‌کنند از این رو، در تکوین سیستم عصبی مرکزی، اندام‌ها و اسکلت محوری، دستگاه گوارش و ادراری- تناسلی و دستگاه تناسلی خارجی، نقشی عمده را ایفاء می‌نمایند. دروزوفیلا دارای ۸ ژن HOX است که در یک خوشه‌ی منفرد، مرتب شده‌اند. اما در انسانها مانند اکثر مهره‌داران، ۴ خوشه ژن هومئوباکس وجود دارد که در مجموع شامل ۳۹ ژن HOX است (شکل ۱۳-۹). هر خوشه حاوی یک سری ژن، با پیوستگی بسیار نزدیک به‌هم است. در مهره‌دارانی مثل موش، نشان داده شده است که این ژن‌ها، در واحدهای قطعه‌ای در مغز خلفی بیان می‌شوند و در الگوسازی کلی قطعات و سومیت‌های شکل‌گرفته از مزودرم محوری پری سومیتی، نقش دارند. در هر خوشهٔ HOX، ارتباط خطی مستقیمی بین موقعیت ژن و بیان زمانی و مکانی آن وجود دارد. مشاهدات مؤید آن هستند که این ژن‌ها، نقشی حیاتی در مورفوژنز اولیه دارند، بنابراین در جوانهٔ اندامی در حال تکوین (شکل ۲۶-۹ را ملاحظه کنید)، HOXA9 دربخش قدامی قرار دارد و قبل از HOXA10 بیان می‌شود و سایر موارد نیز به همین شکل می‌باشند.

بروز جهش در HOXA13، موجب بروز بیماری نادری تحت عنوان سندرم دست- پا- دستگاه تناسلی[1] می‌شود. الگوی وراثتی این بیماری به‌صورت غالب اتوزومی است و دارای نشانه‌هایی شامل کوتاهی انگشتان اول و پنجم، هیپوسپادیاس (تشکیل نابجای سوراخ آلت تناسلی در قسمت پایین مجرای ادراری گفته میشود م.) در مردها و رحم دو شاخه در زنان است. آزمایشات در موش‌های دارای جهش HoxA13 نشان داده اند که بیان ژن دیگر یعنی EphA7 شدیداً کاهش می‌یابد. بنابراین اگر ژن مذکور توسط HoxA13 فعال نگردد، تراکم غضروف سازی طبیعی در اندام دیستال اولیه، ایجاد نمی‌شود. جهش در HOXD13، به نقص مشابه و نادری در تکوین اندام‌ها با نام سین پلی داکتیلی منجر می‌شود. این بیماری نیز وراثت غالب اتوزومی را نشان می‌دهد و مشخصهٔ آن، وجود یک انگشت اضافی بین انگشتان سوم و چهارم دست و انگشتان چهارم و پنجم پا و به‌صورت پره‌دار می‌باشد (شکل ۱۴-۹). فنوتیپ این بیماری در هموزیگوت‌ها شدیدتر است و جهش‌های گزارش شده، نشان‌دهنده‌ی افزایش تعداد ریشه‌های پلی‌آلانین در امتداد قطعه

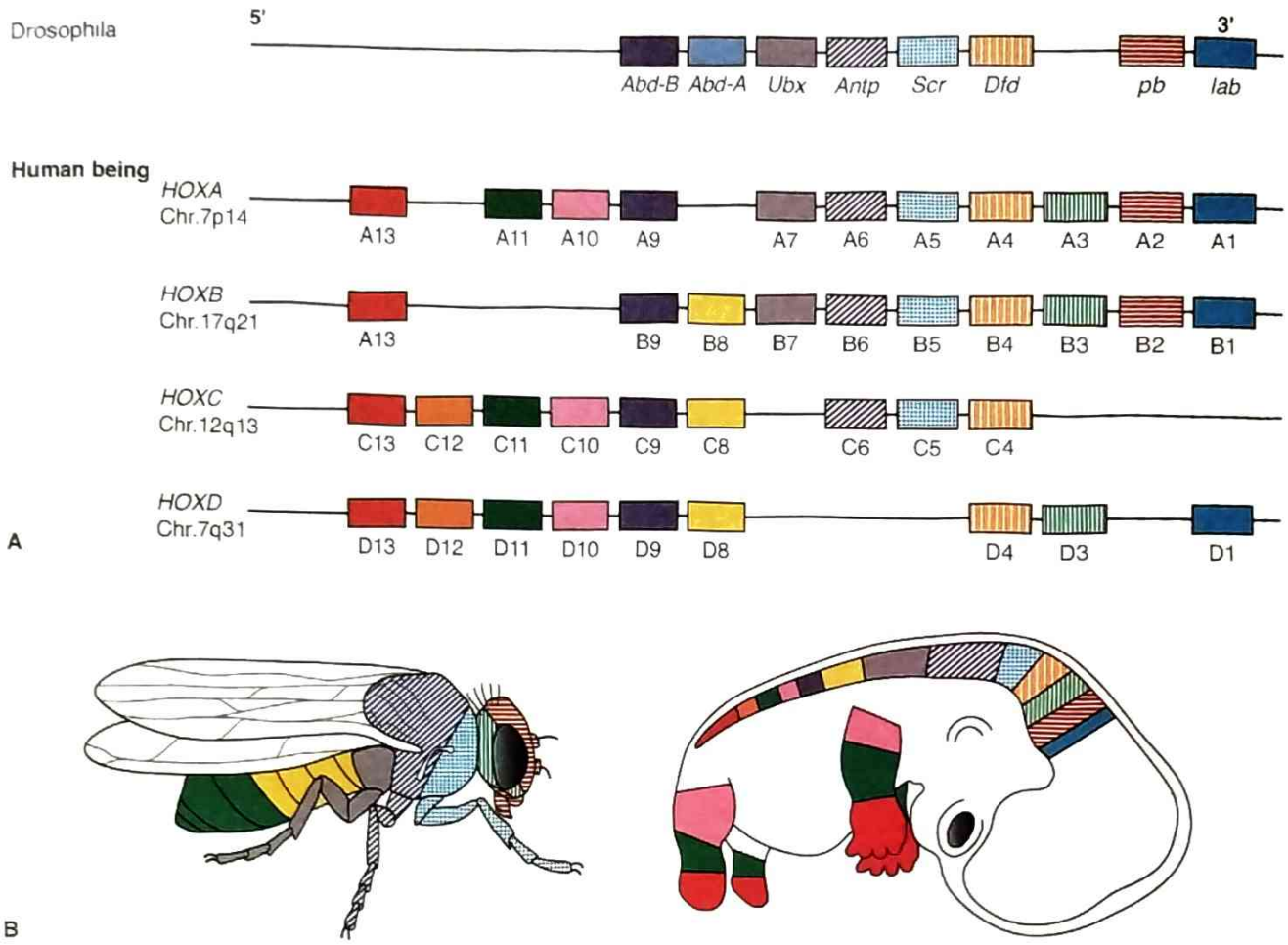
1- Hand-foot-genital syndrome

شکل ۱۲-۹، کودکی با ویژگی‌های چهره‌ای مشخص (A) سندرم روبنشتاین تایبی با انگشت شست زاویه دار (B) و پلی داکتیلی پس محوری پا (C). یک فرد بالغ جوان (D) با همان عارضه، اگرچه خفیف‌تر تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

است. احتمالاً این افزایش تکرارهای سه‌تایی، ساختار و عملکرد پروتئین‌ها را تغییر می‌دهند، در نتیجه یک جهش کسب عملکرد[1] ایجاد می‌کند (فصل ۲). HOXA1 جهش یافته در سندرم نادر و مغلوب Bosley–Saleh–Aloraing یافت شده است. این سندرم دربردارنده‌ی ناهنجاری‌های سیستم اعصاب مرکزی، ناشنوایی و آنومالی‌های قلبی و ناهنجاری‌های نایی–حنجره‌ای می‌باشد. جهش در HOXD10 در استخوان قاپ عمودی مادرزادی[2] ایزوله در خانواده‌ی بزرگی دیده شده است که توارث اتوزومی غالب را نشان می‌دهد (تالوس مادرزادی عمودی یک بیماری مادرزادی نادر است و معمولاً با تغییر شکل سفت شدن و ص فی کف پای خود را نشان می‌دهد م) و مضاعف شدگی‌های HOXD در سندرم‌های ناهنجاری اندامی (دست–پا) مزوملیک یافت شده اند.

با توجه به این مسئله که در پستانداران، ۳۹ ژن HOX وجود دارد، جای تعجب است که تعداد کمی سندرم یا ناهنجاری، به جهش‌های ژن HOX نسبت داده شده است. یک توضیح احتمالی در این زمینه، این است که اکثر جهش‌های ایجاد شده

1- Gain of function
2- Congenital vertical talus



شکل ۱۳-۹: (A) دروزوفیلا دارای هشت ژن Hox در یک خوشه منفرد می‌باشد، در حالی که در انسان ۳۹ ژن HOX وجود دارد، که به ترتیب در چهار خوشه A، B، C و D واقع شده روی کروموزومهای ۷ p، ۷ q، ۱۷، ۱۲q و ۲q قرار دارند. (B) الگوهای بیان Hox و ژنهای HOX در امتداد محور rostrocaudal (سری-دمی) در بی مهرگان و مهره داران. در مهره داران، خوشه‌ها بصورت پارالوگ هستند و به نظر می‌رسد که عملکرد یکدیگر را جبران و کامل می‌کنند.

شکل ۱۴-۹: (A) نمای بالینی و (B) رادیوگرافی، دستهای یک فرد مبتلا به سین پلی داکتیلی در نتیجه جهش HOXD13.

در HOX به قدری تخریب‌کننده هستند که درصورت بروز آنها، جنین قادر به ادامهٔ حیات نیست. از سوی دیگر، درجه بالای همولوژی (هم‌ساختی) بین ژنهای HOX در خوشه‌های مختلف می‌تواند منجر به افزونگی (Redundancy) عملکردی شود، به طوری که یک ژن HOX، جهش فقدان عملکرد[1] در دیگری را جبران می‌کند. به این دلیل، ژن‌های HOX، با نام پارالوگ خوانده می‌شوند زیرا اعضای خانوادهٔ متعلق به خوشه‌های متفاوت،

1- loss of function mutation

مانند HOXA13 و HOXD13، دارای شباهت بیشتری نسبت به ژن‌های مجاور هم در خوشه یکسان می‌باشند. چندین ژن تکوینی دیگر نیز واجد یک دُمین شبه- هومئوباکس هستند. اینها شامل MSX2 می‌باشند. بروز جهش در MSX2 می‌تواند منجر به کرانیوسینوستوزیس[1] یعنی اتصال و بسته شدن زودهنگام شکاف‌ها و درزهای جمجمه شود.

ژن‌های Paired-Box (PAX)

ژن‌های PAX توالی‌های بسیار حفاظت شده DNA می‌باشند که یک دمین ۱۳۰ اسید آمینه‌ای متصل‌شونده به DNA را کد می‌کنند که تنظیم‌کنندهٔ رونویسی است. در موش‌ها و انسان‌ها، ۹ ژن PAX شناسایی شده‌اند. این ژن‌ها در موش نقش مهمی را در نمو و تکوین سیستم عصبی و ستون مهره‌ها، ایفا می‌کنند. در انسان جهش‌هایی که منجر به فقدان عملکرد (LOF) پنج ژن PAX می‌شود، مورد شناسایی واقع شده‌اند؛ که این جهش‌ها باعث بروز ناهنجاری‌هایی در روند تکوین می‌شوند (جدول ۲-۹). سندرم واردنبرگ تیپ ۱ ناشی از جهش در PAX3 می‌باشد. این سندرم دارای الگوی وراثتی اتوزومی غالب است و با فقدان شنوایی حسی- عصبی، فقدان رنگدانه در مناطقی از پوست و مو، الگوهای غیرطبیعی رنگدانه‌ای در عنبیه و کانتی درون چشم با فواصل وسیع، مورد شناسایی قرار می‌گیرد (شکل ۱۵-۹). سندرم واردنبرگ، هتروژنی ژنتیکی و بالینی را نشان می‌دهد. تیپ ۲ این بیماری، فرم شایع‌تر آن می‌باشد که در آن کانتی‌های) هر گوشه چشم جایی که پلک بالا و پایین به هم می‌رسند م) درونی چشم ها، به‌طور وسیع ازهم جدا نشده‌اند و در برخی موارد توسط جهش‌هایی در ژن MITF یا SOX10 ایجاد می‌شوند و مواردی هم هستند که تاکنون بدون توضیح باقی مانده‌اند.

اهمیت بیان خانواده ژن‌های PAX در مورد تکوین چشم، با آثاری که جهش در PAX2 و PAX6 برجای می‌نهد، مشخص می‌شود. وقوع جهش در PAX2 موجب سندرم کلیوی-کولوبوم می‌شود که طی آن، بدریختی‌هایی (malformations) در کلیه همراه با نواقص ساختاری در بخش‌های مختلف چشم از جمله شبکیه و عصب بینایی، ایجاد می‌شود. (کلوبوم چشم به شرایطی گفته می‌شود که در آن بافت نرمال داخل یا اطراف چشم هنگام تولد از بین می‌رود. این بیماری انواع مختلفی داشته و بسته به نوع بیماری تظاهرات متفاوتی نیز دارد مثلا کلوبومای عصبی عصب بینایی سوراخ داشته و بینایی کاهش می‌یابد. یا کلوبومای عنبیه

1- Craniosynostosis

جدول ۲-۹ ناهنجاری‌های تکوینی مرتبط با جهش‌هایی در ژن PAX

ژن	موقعیت کروموزومی	ناهنجاری تکوینی
PAX2	24q10	سندرم کلوبوما - کلیه
PAX3	35q2	سندرم واردنبرگ تیپ ۱
PAX6	13p11	آنیریدیا (عدم وجود عنبیه)
PAX8	12q2	فقدان یا اکتوپیک غده تیروئید
PAX9	12q14	الیگودونشیا (کم بودن تعداد دندان‌ها)

چشم عنبیه قسمت رنگی مشیمیه (لایه‌ی میانی چشم) می‌باشد. این نوع از کلوبوم چشم می‌تواند عنبیه را تحت تاثیر قرار دهد؛ بدین صورت که عنبیه حالتی شبیه به سوراخ کلید یا ظاهر چشم گربه‌ای داشته باشد. شکل زیر م)

وقوع جهش در PAX6 نیز منجر به فقدان عنبیه می‌شود که به "aniridia" معروف است (شکل ۱۶-۹). این رخداد، نشان‌دهندهٔ ویژگی کلیدی سندرم WAGR می‌باشد که به‌علت حذف ژن پیوسته در لوکوس PAX61 بر روی کروموزوم ۱۱ رخ می‌دهد.

ژن‌های SRY-Type HMG Box (SOX)

SRY ژن مرتبط با کروموزوم Y است، که در تعیین جنسیت مذکر، نقش مهمی را ایفاء می‌کند. خانواده‌ای از ژن‌ها با نام ژن‌های SOX، با ژن SRY همولوژی (هم‌ساختی یا تشابه) نشان می‌دهند، که در دمین ۷۹ اسید آمینه‌ای به‌نام جعبهٔ HMG[2] (گروه دارای قدرت تحرک الکتروفورزی بالا) دارای اشتراک می‌باشند. دمین HMG به‌وسیلهٔ خم کردن DNA، به نحوی که سایر عوامل تنظیم‌کنندهٔ رونویسی بتوانند به نواحی پروموتر ژن‌های کدکننده پروتئین‌های ساختاری مهم متصل شوند، رونویسی را فعال می‌کند. بنابراین، ژن‌های SOX تنظیم‌کننده‌های فرآیند رونویسی می‌باشند و در طی جنین‌زایی[3]، در بافت‌های ویژه ای، بیان می‌شوند؛ به‌عنوان مثال SOX2، SOX1 و SOX3 طی نمو و تکوین سیستم عصبی موش بیان می‌شوند.

در انسان نیز نشان داده شده است که وقوع جهش فقدان عملکرد (LOF mutation) در SOX9 واقع بر کروموزوم ۱۷، موجب بروز دیسپلازی (بدریختی) کامپوملیک[4] می‌گردد (شکل

2- High mobility group
3- Embryogenesis
4- Campomelic dysplasia

شکل ۱۵-۹: عنبیه هتروکرومی (عدم یکنواختی رنگ عنبیه) و dystopia canthorum (فرم نادرست کانتی درونی چشم) در نوزاد مبتلا به سندرم واردنبورگ تیپ ۱، به علت وقوع جهش در PAX3.

شکل ۱۶-۹: چشمی که نشان دهنده عدم وجود عنبیه (آنیریدیا) است. قرنیه سیستم عروقی غیرطبیعی را نشان می‌دهد

۱۷-۹). این بیماری نادر با (کمانی شدن خمیدگی) استخوان‌های بلند، تغییر جنسیت در مردان کروموزومی که از نظر کروموزومی مذکر هستند اما فنوتایپ زنانه دارند م)، و به احتمال بسیار کم عمر طولانی (بقای کوتاه مدت)، مشخص می‌شود. مطالعات هیبریداسیون در جا[1] (FISH) در موش‌ها نشان داده است که SOX9 در فرآیند تکوین رویان در بافت اولیهٔ اسکلتی بیان می‌شود و در آنجا بیان کلاژن تیپ II را تنظیم می‌کند، و نیز در برآمدگی‌های تناسلی[2] و گنادهای اولیه بیان می‌شود. امروزه تصور بر این است که SOX9 یکی از چندین ژنی است که در پایین دست SRY قرار دارد و در فرآیند تعیین جنسیت مردان، بیان می‌شود. همچنین وقوع جهش در SOX10 می‌تواند موجب بروز سندرم واردنبرگ تیپ ۲ شود؛ که می‌تواند شامل نوروپاتی محیطی و بیماری هیرشپرونگ[3] باشد. اخیراً نشان داده شده جهش در SOX2 (۳q۲۶) منجر به فقدان چشم ها[4] و یا کوچکی‌چشم ها[5]

1- FISH
2- Genital ridges
3- Hirschsprung disease
4- Anophthalmia
5- Microphthalmia

شکل ۱۷-۹: دیسپلازی کامپوملیک. این دیسپلازی اسکلتی با خمیدگی استخوان‌های بلند به ویژه در پاها، استخوان‌های کتف بسیار کوچک و وارونگی جنسیت در مردان مشخص می‌شود. دیسترس تنفسی شدید و تهدید کننده حیات در دوره نوزادی معمول است. این عارضه در اثر جهش‌هایی در ژن SOX9 ایجاد می‌گردد.

می‌شود. اما همچنین عامل یک سندرم وسیع‌تر همراه با آترزی (انسداد) مری و هیپوپلازی تناسلی، در مردان می‌باشد. نام این سندرم فقدان چشم ها-مری-تناسلی[6] می‌باشد.

ژن‌های جعبهٔ T

ژن T در موش‌ها، نقش مهمی در تشخیص مزودرم پاراکسیال (مزودرم جنب محوری یا مزودرم سومیتیک) و تمایز نوتوکورد دارد. هتروزیگوت‌ها برای جهش‌های فقدان عملکرد دارای دم‌های کوتاه و مهره‌های خاجی بدشکل می‌باشند. این ژن که به‌نام *Brachyury* نیز شناخته می‌شود، و یک فاکتور رونویسی‌ای را که حاوی دو دومن فعال‌کننده و سرکوب کننده می‌باشد ،کد می‌کند. این ژن به‌علت مشترک بودن در دمین T، با تعدادی از ژن‌ها همولوژی نشان می‌دهد که به آن جعبهٔ T می‌گویند. ژن‌های جعبهٔ T یا TBX، در سراسر ژنوم انسان پراکنده‌اند و برخی از اعضای خانواده‌ها در خوشه‌های کوچکی قرار گرفته‌اند. یکی از این خوشه‌ها در کروموزوم ۱۲، حاوی

6- Anophthalmia-esophageal-genital syndrome

جدول ۳-۹ ناهنجاری‌های رشـــدی مرتبط بـــا ژن‌های حاوی انگشت روی

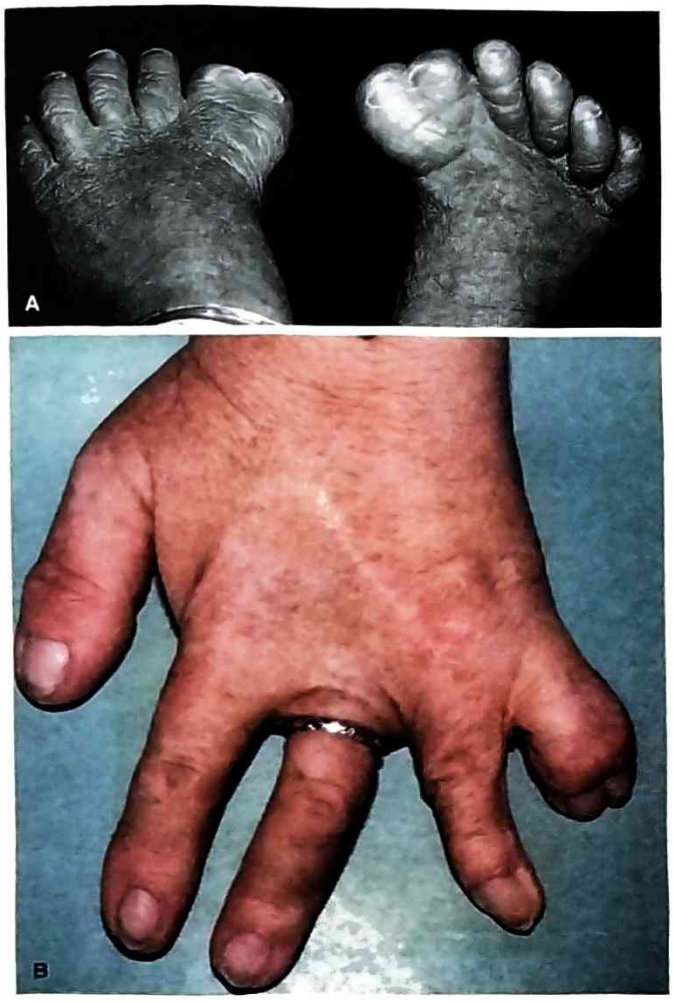
ژن	محل کروموزوم	ناهنجاری در رشد
GLI3	7p13	سندرم گریگ و سندرم پالیستر هال
WT1	11p13	سندرم دنیس دراش
ZIC2	13q32	هولوپروزانسفالی
ZIC3	Xq26	نقص‌های جانبیت)

TBX3 و TBX5 می‌باشد. جهش‌هایی که منجر به فقدان عملکرد در TBX3 شـــوند، منجر به بروز ســـندرم زند زبرین- پســـتانی (Ulnar mammary syndrome)، می‌شـــود کـــه طـــی آن ناهنجاری‌های تکوینی در زندزیرین در اندام‌های فوقانی به‌همراه هیپوپلازی در غدد پستانی رخ می‌دهد. در TBX5 نیز بروز جهشِ فقدان عملکرد، موجب ایجاد ســـندرم هولت-اورام (Oram-Holt) می‌شود. مشخصهٔ این بیماری غالب اتوزومی، بروز ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی به خصوص نقـــص در دیوارهٔ دهلیزی و کوتاهی زند زبرین در اندام‌های فوقانی اســـت که می‌تواند بین حالت‌های هیپوپلازی خفیف (گاهی مضاعف شدن) انگشت شست تا تقریباً فقدان کامل ساعد، متغیر باشد. ژن TBX6 در اسکولیوز مادرزادی، اتوزومی غالب و اَشـــکال مغلوب اسپوندیلوکاستال دیسوستوزیس (نقص اســـتخوانی شـــدن مهره ایی دنده ایی) و آپلازی مولرین (ناهنجاری‌های مجرای تناسلی زنانه) نقش دارد.

ژن‌های انگشت روی zinc finger

اصطلاح **انگشت روی**، به زوائد حلقوی انگشت‌مانند اطلاق می‌شود که حاوی چهار اسید آمینه می‌باشد که با یون روی، یک کمپلکس را تشـــکیل می‌دهند. ژن‌هایی کـــه دارای یک موتیف انگشـــت روی هســـتند، از طریق اتصال انگشت روی به DNA به‌عنـــوان فاکتور رونویســـی، عمل می‌کنند. انگشـــت‌های روی کاندیدهای خوبی برای ناهنجاری‌های تکوینی تک‌ژنی می‌باشند (جدول ۳-۹).

بـــه عنـــوان مثال، یک ژن حـــاوی موتیف انگشـــت روی (zfm-c) کـــه به عنوان *GL13* درکروموزوم شـــمارهٔ ۷ شـــناخته می‌شـــود (همانگونه که ذکر شـــد جزئی از مسیر SHH می‌باشد)، عامـــل ایجـــاد دو بیماری تکوینی اســـت. حذف‌هـــای بزرگ یا جابه‌جایی‌هـــای دربرگیرنده GILI3 موجب بروز سفالوپلی‌ســـین داکتیلی گریک، می‌شود. مشـــخصهٔ این بیماری، بروز ناهنجاری



شـــکل ۱۸-۹ الف) پای کودک مبتلا به سندرم ســـفالوپلی سندیکتیلی گریک. توجه داشته باشـــید که هم پلی داکتیلی (انگشت اضافی) پیش محوری و هم ســـین داکتیلی (انگشتان بهم چسبیده) را نشان می‌دهند. (ب) دســـت چپ یک زن مبتلا به ســـندرم پالیستر هال و جهش اثبات شده در ژن GLI3. به پلی داکتیلی پس محوری و اسکار جراحی که در محلی که یک انگشت اضافی از بین بندهای طبیعی استخوان‌های کف دست برداشته شده است توجه کنید.

در ســـر و دست و پا مانند پلی‌داکتیلی و سین‌داکتیلی است (شکل ۱۸-۹ الـــف). در مقابل جهش‌هایی تغییـــر چهارچوب در GILI3 منجر به ایجاد سندرم پالیسترهال می‌شود که در آن علائم کلیدی شامل پلی‌داکتیلی، هامارتومای هیپوتالاموس و مقعد بدون منفذ می‌باشد (شکل ۱۸-۹ ب).

بروز جهش در ژن دیگر zfm-c با عنوان WT1 در کروموزوم ۱۱، موجب بروز تومور ویلمزو یک اختلال رشـــدی با نام سندرم Denys-Drash می‌شـــود که در آن دستگاه تناسلی خارجی مبهم اســـت و در نتیجه بروز نفریت، نارسایی پیش‌رونده‌ای نیز در کلیه مشـــاهده می‌شود. اخیراً نشان داده شده است که وقوع جهش در دو ژن دیگر zfm-c، که شـــامل ZIC2 و ZIC3، به‌ترتیب موجب

هولوپروزنسفالی Holoprosencephaly و نقص‌های جانب‌گرایی Laterality می‌گردند.

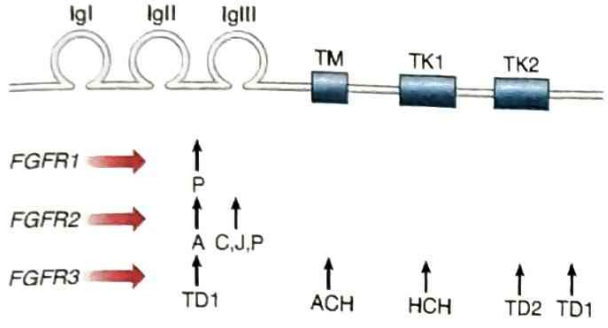
همان‌گونه که قطبیت، یک مفهوم کلیدی در تکوین است، جانب‌گرایی نیز چنین مفهومی را در نمو دارد که در ایجاد محور طبیعی راست- چپ بدن دخالت دارد. در اوایل تکوین، یکپارچگی بسیاری ازخانواده‌های ژنی مشابه که قبلا ذکر شد - SHH، Nodal و Notch - برای برقراری این محور، ضروری است. از لحاظ بالینی، واژهٔ سیتوس- سولیتوس situs solitus اصطلاحی است که به عدم قرینگی چپ و راست بدن اشاره دارد و واژهٔ سیتوس- اینورسوس به معکوس شدن آرایش طبیعی بدن، اطلاق می‌شود. بیش از ۲۵% از افراد مبتلا به سیتوس-اینورسوس، دارای یک بیماری مغلوب اتوزومی به‌نام سندرم کارتاجنز دیس‌کینزی مژکی (احتلال حرکت مژه‌ای) می‌باشند. سایر اصطلاحات به‌کاررفته شامل توالی ایزومریسم، هتروتاکسی، آسپلنیا/پلی‌آسپلنیا asplenia/polyasplenia و سندرم ایومارک، Ivemark هستند. نقص در جانب‌گرایی، با موقعیت غیرطبیعی اندام‌های تکی بدن مانند قلب، طحال و کبد، مشخص می‌شود. از طریق مطالعات صورت گرفته بر روی مهره‌داران تاکنون، بیش از ۲۰ ژن شناسایی شده است که تعدادی از آنها در مطالعهٔ خانواده‌های مبتلا در انسان با تمام الگوهای وراثتی اصلی مشخص شده است

ژن‌های انتقال پیام (Signaling)

انتقال پیام فرآیندی است که به موجب آن عامل رشد برون سلولی، به تنظیم نمودن فرآیندهایی از قبیل تقسیم و تمایز سلولی از طریق مسیر پیچیده‌ای که شامل مراحل حدواسط است وبه طور ژنتیکی تعیین شده است، می‌پردازد. جهش در بسیاری از ژن‌های درگیر در انتقال پیام، در ایجاد سرطان نقش دارد. در برخی از موارد آن‌ها می‌توانند موجب ناهنجاری‌های تکوینی شوند. مسیر KPAMSAR و سندرم‌های مرتبط با فصل ۱۶ و مسیر ROTM و سندرم‌های فصل ۱۹ مورد بحث قرار گرفته است.

پروتوانکوژن *RET*

پروتوانکوژن *RET* در کروموزوم 10q 11.2 یک تیروزین کیناز سطح سلولی را کد می‌کند. جهش‌های کسب عملکرد ارثی یا اکتسابی در بخش قابل‌توجهی از سرطان‌های تیروئیدی مدولار یافت می‌شود. در حدود ۵۰% موارد خانواگی هیرشپرونگ



شکل ۱۹-۹ ساختار گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاست (RFGF). فلش‌ها؛ محل جهش‌ها در سندرم‌های کرانیوسینوستوز و گروه دیسپلازی‌های اسکلتی آکندروپلازی را نشان می‌دهند. A، سندرم آپرت ؛ ACH، آکندروپلازی؛ C، سندرم کروزون؛ HCH، هیپوکندروپلازی. Ig، دامنه شبه ایمونوگلوبولین؛ J، سندرم جکسون ویس؛ P، سندرم پی فیفر؛ TD، دیسپلازی تاناتوفوریک؛ TK، دومن تیروزین کیناز؛ TM، قطعه درون غشایی.

جهش‌هایی که منجر به از دست رفتن عملکرد در *RET* می‌شود، مشاهده شده است که در آن ها، نقص در مهاجرت سلول‌های گانگلیونی به شبکه‌های عصبی زیرمخاط و شبکه‌های عصبی ماهیچه‌ای یا میانتریک رودهٔ بزرگ دیده می‌شود. پیامدهای بالینی معمولاً مدت کوتاهی پس از تولد ظاهر می‌شود که کودک دچار اتساع شکم و انسداد روده می‌شود.

گیرنده‌های *FGF* (رسپتورهای فاکتور رشد فیبروبلاستی)

FGFها، نقش کلیدی در فرآیند جنین‌زایی، از جمله تقسیم سلولی، مهاجرت وتمایز سلولی ایفا می‌نمایند. انتقال پیام‌های FGF خارج سلولی، توسط یک خانواده شامل چهار گیرندهٔ تیروزین کینازی تراغشایی، میانجی‌گری می‌شود. اینها گیرنده‌های فاکتور رشد فیبروبلاستی FGFR هستند که هر کدام حاوی سه جزء اصلی (یک ناحیهٔ برون سلولی با سه دومن شبه ایمنوگلوبولین، یک قطعهٔ ترا غشایی (ترانس ممبران) و دو دومن درون سلولی تیروزین کینازی) می‌باشند (شکل ۱۹-۹).

جهش‌های بیماری زا در ژن‌هایی که RFGFها را رمزگذاری می‌کنند، در ۲ گروه اختلالات تکوینی مشخص شده‌اند (جدول ۴-۹) و آن‌ها جهش‌های فعال‌کننده یا کسب عملکرد هستند. این دو گروه سندرم‌های کرانیوسینوستوز و دیس‌پلازی اسکلتی خانوادهٔ اکندروپلازی می‌باشند. سندرم‌های کرانیوسینوستوز که شناخته‌ترین آنها سندرم آپرت است، با الحاق زودرس شیارهای جمجمه اغلب به همراه ناهنجاری‌های دست و پا مانند سین‌داکتیلی (اتصال انگشتان) مشخص می‌شوند (شکل ۲۰-۹). سندرم آپرت در اثر جهش در یکی از اسیدهای آمینه ژن 2RFGF

جدول ٤-۹ اختلالات رشدی ناشی از جهش در گیرنده‌های عامل رشد فیبروبلاست

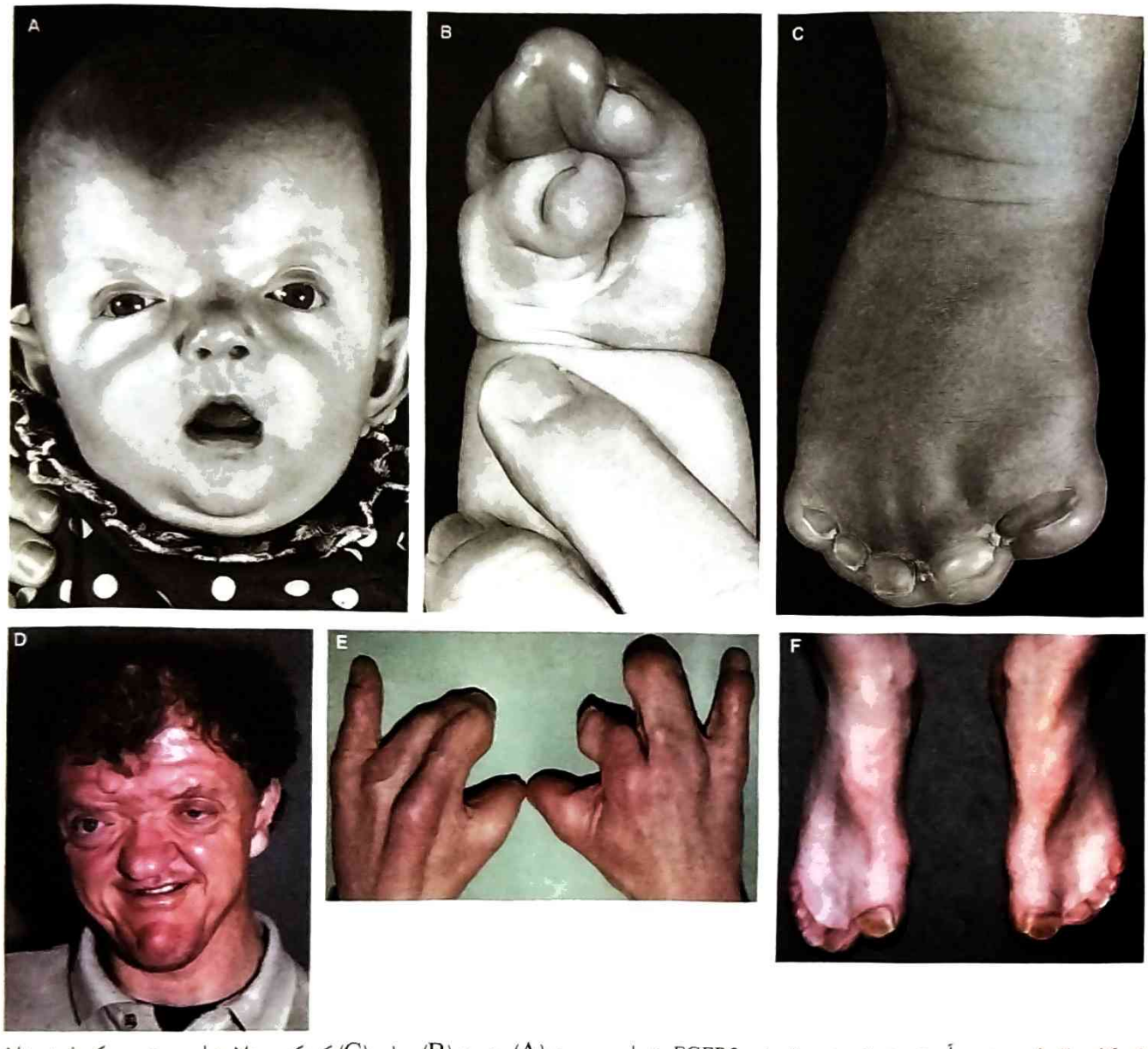
ژن	کروموزوم	سندروم
سندرم‌های کرانیوسینوستوز		
FGFR1	8p11	سندروم پی فیفر
FGFR2	10q25	اپرت کروزون جکسون ویس پی فیفر
FGFR3	4p16	سندرم کروزون همراه با آکانتوزیس نیگریکانس
دیسپلازی‌های اسکلتی		
FGFR3	4p16	آکندروپلازی هیپوکندروپلازی دیسپلازی تاناتوفوریک

در پیتیدهایی که لوپ‌های دوم و سوم ایمنوگلبولین را به‌هم متصل می‌نمایند، ایجاد می‌شود (شکل ۱۹-۹ را ملاحظه کنید). درمقابل وقوع جهش در لوپ سوم ایمنوگلبولین هم می‌تواند باعث سندرم کروزون (با اندام‌های طبیعی) و هم سندرم پی فیفر reffiefp شود که در آن انگشتان شست و انگشتان پا پهن است. آکندروپلازی، شایع ترین فرم ژنتیکی کوتاهی قد است (شکل ۲۱-۹) این افراد اندام‌های کوتاه پروکسیمال یا ریزوملیک را نشان می‌دهند و دارای سری بزرگ به‌همراه پیشانی‌ای برجسته هستند. هوش و امید به زندگی در آنها تقریبا طبیعی است اماافزایش خطر مرگ در دوران نوزادی به علت فشردگی محل اتصال جمجمه‌ای گردنی (lacivrecoinarc) وجود دارد و مراقبت ضروری است. سایر عوارض شامل آپنه انسدادی خواب، اختلال عملکرد گوش میانی، گوژپشتی (sisohpyk) وتنگی نخاع می‌باشد. آکندروپلازی تقریباً همیشه به‌علت وقوع جهش در درون و یا نزدیک به دومن ترا غشایی 3RFGF رخ می‌دهد. شایع‌ترین نوع دومن تراغشایی (در ۸۹% از موارد) (R083G یا A<G8311.c)، منجر به جایگزینی اسید آمینهٔ گلایسین توسط آرژنین (که هرگز به‌طور طبیعی در غشاهای پلاسمایی وجود ندارد) می‌شود. این رویداد به نوبه خود به نظر می‌رسد ظاهراً موجب تشدید دیمریزاسیون پروتئین می‌شود که پیام‌رسانی به مناطق پایین دست را میانجی می‌کند. تقریبا ۱% موارد ناشی از جایگزینی متفاوت C<G8311.c است (همچنین منجر به R083G می‌شود) هیپوکندروپلازی شکل خفیف‌تر دیس‌پلازی اسکلتی است که طی آن، تنه و اندام‌ها دچار تغییرات مشابهی می‌شوند اما اندازه و شکل سر، کاملاً طبیعی است. علت ایجاد این بیماری، جهش در دومن تیروزین کینازی پروکسیمال (درون سلولی) 3RFGF می‌باشد. سرانجام دیس‌پلازی تاناتوفوریک که شکل شدیدتر و کشنده دیس‌پلازی اسکلتی است، به‌علت بروز جهش در پپتید متصل‌کنندهٔ دمین‌های دوم و سومین دومن ایمنوگلبولین (برون سلولی) و یا جهش در دومن تیروزین کینازی دیستال 3RFGF ایجاد می‌شود. از دست دادن عملکرد در 3RFGF منجر به دیسپلازی اسکلتی نمی‌شود زیرا کودکان مبتلا به سندرم ولف‌هیرش‌هورن که ناشی از ریزحذف‌های کروموزوم p4 که 3RFGF می‌باشد، ناهنجاری‌های اسکلتی مشابه موارد ذکر شده را نشان نمی‌دهند.

کمان‌های حلقی

کمان‌های حلقی یا آبششی (pharyngeal (or branchial arches، مربوط به سیستم آبششی مهره‌داران ابتدایی‌تر است و در هفته‌های چهارم و پنجم تکوین ظاهر می‌شوند. در انسان پنج کمان حلقی (بندبند شده) در اطراف ساختارهای سر ایجاد می‌شود (شکل ۲۲-۹).

هر کمان حلقی حاوی سلول‌های سه لایهٔ جنینی و ستیغ عصبی است. پوشش حلقی، تیروئید و پاراتیروئیدها از **آندودرم** و لایهٔ خارجی اپیدرم این اندامها از **اکتودرم** ایجاد می‌شود. منشاء بافت عضلانی، **مزودرم** می‌باشد و ساختارهای استخوانی از **ستیغ عصبی** منشا می‌گیرند. عوامل جداکنندهٔ قوس‌ها، شکاف‌های حلقی از قسمت بیرونی و کیسه‌های حلقی از درون هستند که دارای بخش‌های مهمی می‌باشند. اولین قوس شماره‌گذاری شده از انتهای حفره فک و ماهیچه‌های مربوط به جویدن می‌باشد. اولین شکاف، به مجاری شنوایی خارجی و اولین کیسه به دستگاه گوش میانی تبدیل می‌شود. قوس دوم سازندهٔ استخوان لامی (Hyoid) و ماهیچه‌های بیان صورت (Facial expression) را تشکیل می‌دهد در حالی‌که کیسه‌ای سوم، تبدیل به تیموس و کیسه‌های سوم و چهارم تبدیل به پاراتیروئید می‌شوند. سرخرگ‌های درون کمان‌ها، دارای نقش‌های مهمی می‌باشند و پس از بازسازی، سیستم‌های بزرگ سرخرگی ریوی و آئورتی را ایجاد می‌کنند. برخی از سندرم ها، ناهنجاری‌ها، الگوهای وراثتی و مکانیسم‌های ژنتیکی مرتبط با اولین و دومین کمان‌های حلقی در جدول ۵-۹ فهرست شده اند. یکی از این موارد یعنی سندرم برونش



شکل ۲۰-۹ سندرم آپرت ، در نتیجه جهش ژن FGFR2. تصاویر صورت (A) ، دست (B) و پای (C) کودکی مبتلا به این سندرم. یک فرد مبتلا به این بیماری به ترتیب در (D) ، (E) و (F) نشان داده شده است.

-چشمی-چهره‌ای Branchio oculo- facial syndrom (BOFS) در شکل ۹-۲۳ نشان داده شده است. با این حال، شناخته‌شده‌ترین بیماری که به اختلال در ایجاد اثر اختلال در ساختارهای حلقی (کیسه‌های سوم و چهارم) نسبت می‌دهند، سندرم دی جرج می‌باشد که با عنوان سندرم ولوکاردیوفاسیال نیز شناخته می‌شود و در سال ۱۹۵۵ توسط sedláčková در پراگ به‌خوبی توصیف شد. این سندرم با جزئیات بیشتر، در فصل ۱۷ برسی شده است. این بیماری نتیجهٔ حذف کروموزومی تحت میکروسکوپی ۳ مگابازی در باند 22q11 می‌باشد که باعث از دست دادن حدود ۳۰ ژن می‌شود. طی مطالعه روی موش‌ها (ناحیه‌ی معادل یا سینتنیک آن روی کروموزوم ۱۶ موش)، نشان می‌دهد که مهم ترین حذف ژنی، مربوط به ژن *Tbx1* است. این ژن به شدت در سرتاسر دستگاه حلقی بیان می‌شود. موش‌های هتروزیگوتی که در ژن *Tbx1* دچار ناک اوت شده‌اند، هیپوپلازی یا فقدان سرخرگ کمان حلقی چهارم را نشان می‌دهند که این مشاهده دلالت بر نقش کلیدی *TBX1* در انسان می‌باشد. در حقیقت، جهش این ژن، در برخی از ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی و سایر علائم حذف ۲۲q۱۱,۲ بجز اختلالات ادراکی نشان داده شده است.

نقش مژک‌ها در ناهنجاری‌های تکوینی

نقش حیاتی مژه‌های کوچک در حرکت جهت‌دار یا جریان ذره در سطوح اپیتلیال به طور فزاینده‌ای آشکار گردیده است. همانند سایر حوزه‌های بیولوژی سلولی و مولکولی، هنگامی که مژک‌های متحرک، ناکارامد شوند (نتیجه‌ی این امر می‌تواند

شکل ۲۱-۹ دو بیمار کودک مبتلا به آکندروپلازی. (الف) نوزادی که در نتیجه کوتاه شـــدن استخوان‌های بلند دچار برجستگی پیشانی جلویی و چین‌های اضافی پوست می‌شود. (ب) کودک بزرگتر که عضوی از یک خانواده مبتلا به آکندروپلازی است.

ناهنجاری‌هـــای تکوینی عمده ای باشـــد مطالب زیادی راجع به آنها می‌آموزیم.

مژک‌ها در دیدگاهی گســـترده‌تر به زیست شناسی معادل تاژک‌ها بوده و ماهیت ساختاری مشـــترکی با آن دارند. مژک‌ها برآمدگی‌های مویی از سطح سلول (شکل ۲۴-۹) هستند که طول آن‌ها بیش از ۲۰ میکرومتر می‌باشد و به تعداد زیاد بر روی سطح رأسی ســـلول وجود دارند و دارای زنش هماهنگ هستند. مقطع عرضی مژک‌ها شامل اســـکلتی از نُه دسته دوتایی میکروتوبول هستند که یک جفت مرکزی را احاطه کرده اند. میکروتوبول‌های مرکزی و خارجی توســـط پروتئین‌های خار شعاعی به هم متصل می‌شوند که نیروی لازم را برای خم شدن مژک را تولید می‌کنند؛ بازوهای دانیئینی، این حرکت را تسهیل می‌سازند. آنها موکوس را از اپی‌تلیوم تنفسی پاک می‌کنند، اسپرم را در طول لوله فالوپ به جلو هدایت می‌کنند و مایع مغزی نخاعی را در حفره‌های سیستم عصبی مرکزی جابه جـــا می‌کنند. در تکوین، مژه‌های موجود در محورهای سازماندهی جنین مهره‌داران یک حرکت دورانی انجام می‌دهند که مولکول‌ها را به طور یک طرفه به حرکت در آورده و به برقراری عدم تقارن چپ-راست کمک می‌کنند.

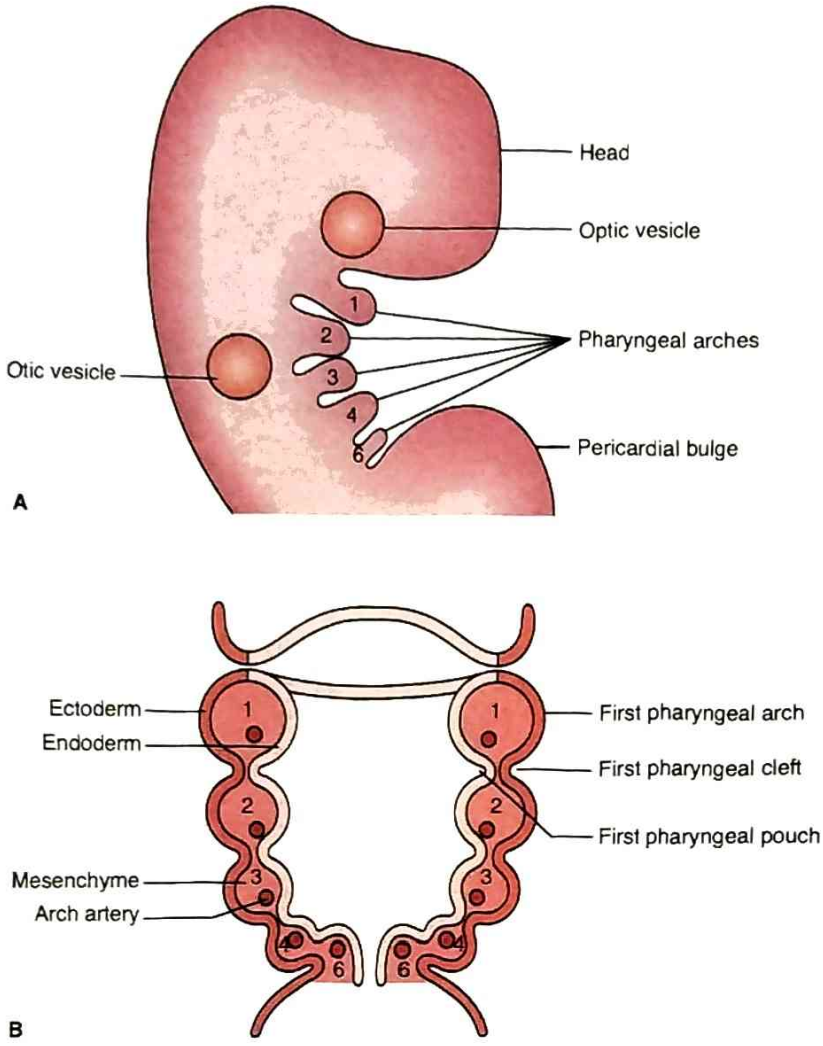
بـــا صرف نظر از عملکرد مکانیکی آشـــکار آن‌ها که از نظر مفهومی، مشـــخص و قابل فهم اســـت، به احتمـــال زیاد به نظر می‌رســـد که مژک‌ها همانند یک آنتـــن مولکولی رفتار می‌نمایند کـــه مولکول‌های پیام رســـان خارج ســـلولی را حـــس می‌کند. مســـیرهای پیام‌رســـانی Sonic hedgehog و Wnt تـــا حدی به یکپارگی عملکردی مژک‌ها برای پیام رسانی موثر بستگی دارند. بنابراین نقص عملکرد مژک می‌تواند بر طیف وسیعی از فرآیندها و مسیرهای تکوینی اثر داشته باشد. وجود نقص در پروتئین‌های مژکی منجر به اثرات فنوتیپی وسیعی می‌گردند که شامل تخریب شبکیه ای، عدم احســـاس بویایی یا (anosmia)، تشکیل کیست کلیوی، کبدی وپانکراســـی، پلی داکتیلی پس محوی و سیتوس اینورســـوس می‌باشـــد. به این ســـندرم‌ها ســـیلیوپاتی‌می گویند (جدول ۶-۹). یکی از این موارد، ســـندرم پلـــی داکتیلی با دنده کوتاه (که به عنوان دیسپلازی قفسه سینه دنده کوتاه نیز شناخته می‌شود) اســـت که توارث اتوزومال مغلوب داشته و در نوع ۳ به علت جهش DYNC2H1 (در میان ســـایرین) ایجاد می‌گردد. این سندرم در شکل ۲۵-۹ نشان داده شده است. ویژگی سندرم‌های فهرست‌شـــده در جدول ۶-۹ با بسیاری از سندرم‌های ناهنجاری مادرزادی دیگر همپوشـــانی دارد و نقش مژک‌هـــا را در ژنتیک تکوین نمی‌توان دست کم گرفت.

اندام به‌عنوان مدل تکوینی

در فرآیند نمو و تکوین اندام، چهار فاز اصلی شامل: ۱) آغاز، ۲) تخصصی شـــدن، ۳) تمایز بافتی و ۴) رشـــد وجود دارد. درک این مراحل و مکانیســـم‌های مولکولی آن‌ها همچنان ادامه دارد و بینش‌هایی پیرامون مطالعه‌ی تکوین اندام در جوجه و موش و به ویژه روشن کردن دلایل ناهنجاری‌های مختلف اندام در انسان‌ها به دست آمده است.

آغاز و تخصصی‌سازی

تصور بر این است که فرآیند تشکیل جوانه اندامی، در حدود ۲۸، روزگی توسط یکی از اعضای خانوادهٔ *FGF*، آغاز می‌شود. اگر FGF1، FGF2 یا FGF4، دریک طرف رویان جوجه درحال تکوین اعمال کنیم، اندام اضافی تشکیل خواهد شد. در طی مرحلهٔ آغاز تشکیل اندام، رونوشت‌های FGF8، در مزانشیم نزدیک به جایگاه شروع، شناسایی شده اســـت. احتمالاً بیان FGF8 توسط ژن‌های HOX کنترل می‌شـــود که نوع اندام (یعنی جلویی یا عقبی بودن) و تعداد آن را مشخص می‌کند.



شکل ۲۲-۹ دستگاه حلقی (یا آبششی). نمای جانبی (الف) پنج قوس حلقی نزدیک به سر جنین را نشان می دهد. (ب) و مقطع عرضی چیدمان اساسی را نشان می دهد که بسیاری از ساختارهای سر و گردن و همچنین قلب از آن ایجاد می شوند. انسان و موش دارای قوس شماره ۵ نیستند (از گراهام اسمیت. جان وایلی از زیرمجموعه انتشارات جان وایلی و پسران)

رشد و تمایز بافت

بلافاصله پس از آغاز تشکیل اندام، ناحیهٔ ایی از اکتودرم واقع در نوک اندام به‌نام ستیغ اکتودرمی رأسی (AER) ضخیم شده، سیگنال‌های رشدی شامل FGF4 و FGF8 تولید می‌شود که موجب تداوم بیشتر رشد و برقراری محور نزدیک- دور[1] می‌شود (شکل ۲۶-۹). بیان ژن TP63 برای تداوم AER ضروری است. زمانی که این ژن دچار جهش شود، بدریختی‌های دست- پای شکافته ایجاد می‌شود که اغلب همراه با شکاف دهانی و سایر ناهنجاری‌ها همراه -سندرم الکترواکتیلی، دیس پلازی اکتودرمی و شکاف دهانی (سندرم ECC م) - می‌باشد. سیگنال‌هایی از ناحیهٔ دیگر در حاشیهٔ خلفی جوانهٔ در حال تکوین که به‌نام منطقهٔ دارای فعالیت ایجاد کننده قطبیت[2]، محور قدامی- خلفی را ایجاد می‌کند. یکی از این سیگنال‌ها SHH است که هماهنگ با ژن‌های GLI3، FGF و خانواده ژنی دیگر تولیدکننده‌ی BMP ها عمل می‌کند. معتقد هستند که که ریخت‌زای[3] دیگر یعنی اسید رتینوئیک، نقش عمده‌ای را در تکوین حاشیه‌ی قدامی جوانهٔ اندام، بازی می‌کند.

مرحلهٔ بعدی نمو با فعال سازی ژن‌هایی از خوشه‌های HOXA و HOXD، در سلول‌های مزانشیمی تمایز نیافته درحال تکثیر، در زیر ناحیه AER ادامه می‌یابد. این ناحیه منطقهٔ پیشروی (progress zone) خوانده می‌شود. سلول‌های نواحی مختلف، ترکیبات متفاوتی از ژن‌های HOX را بیان می‌کنند که مشخص‌کنندهٔ تکثیر، چسبندگی و تمایز سلولی می‌باشد. هدف‌های پایین دستی خوشه‌های ژن HOX، هنوز ناشناخته

1- proximal-distal
2- zone of polarizing activity
3- morphogen

جدول ۵-۹ برخی سندرم‌ها و ناهنجاری‌های مربوط به قوس حلق اول و دوم.

سندروم	ناهنجاری ها	وراثت	راهکارها
سندرم چشمی-گوشی-مهره‌ای (سندروم گلدنهار) Oculoauriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome)	میکروزومی (کوچکی) نیمی از صورت، ناهنجاری‌های گوش؛ کیست پوستی روی کره چشم؛ شکاف‌های گاه به گاه؛ (ناهنجاری‌های مهره‌های گردنی)	معمولاً پراکنده است. گاهی اوقات خانواده‌های AD و AR گزارش می‌شوند.	عوامل غیر ژنتیکی احتمالی جایگاه احتمالی در q32.114
سندرم تریچر کالینز Treacher-Collins syndrome	هیپوپلازی فک بالا و فک پایین؛ شکاف پلکی رو به پایین با کلوبوما پلک پایین؛ شکاف کام؛ اختلالات شنوایی	AD	جهش در TCOF1
سندروم برانکیو-اکولو-فاشیال Branchio-oculo-facial syndrome	نقص‌های سینوسی شکاف برانش؛ شکاف یا شکاف کاذب لب/کام؛ ناهنجاری‌های چشمی شامل میکروفتالمی و انسداد مجرای اشکی	AD	جهش در TFAP2A
Branchio-oto-renal syndrome	صورت باریک و بلند؛ آپلازی یا تنگی مجرای اشکی؛ ناهنجاری‌های - خارجی و داخلی - گوش و فرورفتگی در جلوی لاله‌ی گوش	AD	جهش در SIX5، EYA1 جایگاه احتمالی 1q31
سندرم پیر رابین Pierre-Robin sequence	چانه کوچک، شکاف کام، افتادگی زبان رو به عقب (قرارگیری زبان در بخش خلفی) در صورت سندرم، ممکن است با ناهنجاری‌های دست و پا و/یا بیماری قلبی مادرزادی همراه باشد.	متنوع - در صورت بروز یک مجموعه ناهنجاری ایزوله، اسپورادیک است هر دو خانواده AD و AR گزارش شده است	موارد اسپورادیک ممکن است یک توالی بدشکل کننده باشد به دنبال الیگوهیدرامنیوس باشد. اشکال مندلی نادر است
سندروم تونز براکس Townes-Brock syndrome	ناهنجاری گوش (satyr)، نا شنوایی حسی عصبی، برجستگی‌های پوستی بر روی لاله گوش؛ (مقعد بدون منفذ، انگشت شست دارای سه بند، نقایص قلبی/کلیوی)	AD	جهش در SALL1
سندروم اوریکولار کاندلر Auriculo-condylar syndrome	گوشهای بدشکل، مفصل غیر طبیعی گیجگاهی و فک پایینی- دهان کوچک؛	AD/AR	GNA13, PLCB4, EDN1
سندرم دهان-صورت-انگشت (OFD) (انواع IaX) Oro-facial-digital (OFD) syndromes (types I-X)	شکاف زبان؛ شکاف کام؛ فرنولوم‌های دهانی؛ (ناهنجاری‌های انگشتان - براکی‌داکتیلی، پلی‌داکتیلی، سین‌داکتیلی، کلینوداکتیلی)	XLD (OFD1, OFD7) XLR (OFD8, OFD9) AR (OFD2, OFD3, OFD4, OFD5, OFD6, OFD9) AD (OFD7)	OFD1 در نتیجه جهش در CXORF5 (Xp22)
سندرم اتو- پلاتو دیجیتال Oto-palato-digital syndrome	برجستگی لبه فوقانی کاسه چشم، پل بینی وسیع، شکاف پلکی به سمت پایین، قرار گرفتن گوش در موقعیت پایینتر، دهان کوچک، چانه کوچک؛ ناهنجاری‌های اسکلتی (محدودیت رشد، باریک بودن قفسه سینه، platyspondylyl (مهره صاف، استخوان‌های دراز خمیده)	XL نیمه غالب	جهش در FLNA (Xq28)

هستند. از سایر ژن‌هایی که به‌طور آشکار دارای نقش کلیدی می‌باشند، می‌توان به خانوادهٔ T-box اشاره نمود (که در مورد آن صحبت شد) و نیز SALL4 که جهش در آن منجر به سندرم اُکی‌هیرو[1] (نقایص زند زبرین همراه با حرکات چشمی غیرطبیعی به‌دلیل فلج مادرزادی عصب ششم مغزی) می‌شود.

1- Okihiro

شکل ۲۳-۹ سندرم نادر برانکیو-اکولو-فیشیال (ریه -چشم- صورت)، یک بیماری که قوس اول و دوم حلق را تحت تاثیر قرار می‌دهد. (الف) یک کودک خردسال با شکاف کاذب در لب فوقانی، نوک بینی صاف و منافذ بینی معکوس شده؛ (ب) همان کودک با ضایعه سینوسی برونش پوستی را نشان می‌دهد. (ج) کودک با مادرش (که گوش‌های کوچکی نیز دارد) و مادربزرگش که همه به وضوح تحت تأثیر شکاف کاذب قرار گرفته اند.

نقش عوامل رشد فیبروبلاست (FGF)، در مراحل بعدی نمو اندامهای دست و پا مهم است. در این مفهوم به سادگی می‌توان درک کرد که چرا ناهنجاری‌های اندام، ویژگی بیماری‌هایی مثل سندرم آپرت (شکل ۲۰-۹) می‌باشند که در آن جهش‌هایی در دمین‌های برون سلولی FGFR2 شناسایی شده است. پیام رسانی Wnt نیز درتکوین اندام بسیار مهم است و جهش‌های هموزیگوس (یا هتروزیگوس مرکب) LRP4 که با Frizzled در مسیر پیام‌رسانی Wnt (شکل ۶-۹) کمپلکس تشکیل می‌دهد موجب ایجاد سندرم سنانی لنز (Cenani-Lenz) می‌گردد. این سندرم با چسبیدن انگشت ها/ سین داکتیلی، الیگوداکتیلی، ناهنجاری‌های کلیوی و دیس مورفیسم چهره‌ای مشخص می‌شود.

ژن‌های تکوینی و سرطان

چندین ژن که نقش عمده‌ای در رویان‌زایی دارند، در پیدایش سرطان نیز نقش دارند (جدول ۷-۹). تعجب آور نیست که بسیاری از ژن‌های تکوینی در سرتاسر زندگی انسان، در فرآیندهایی مثل انتقال سیگنال و رونویسی نقش داشته باشند (فصل ۱۴). نشان داده شده است که چندین مکانیسم متفاوت مسئول ایجاد فنوتیپ متنوع است که ناشی از این گروه از ژنها می‌باشد.

جهش‌های کسب عملکرد در مقابل جهش‌های فقدان عملکرد

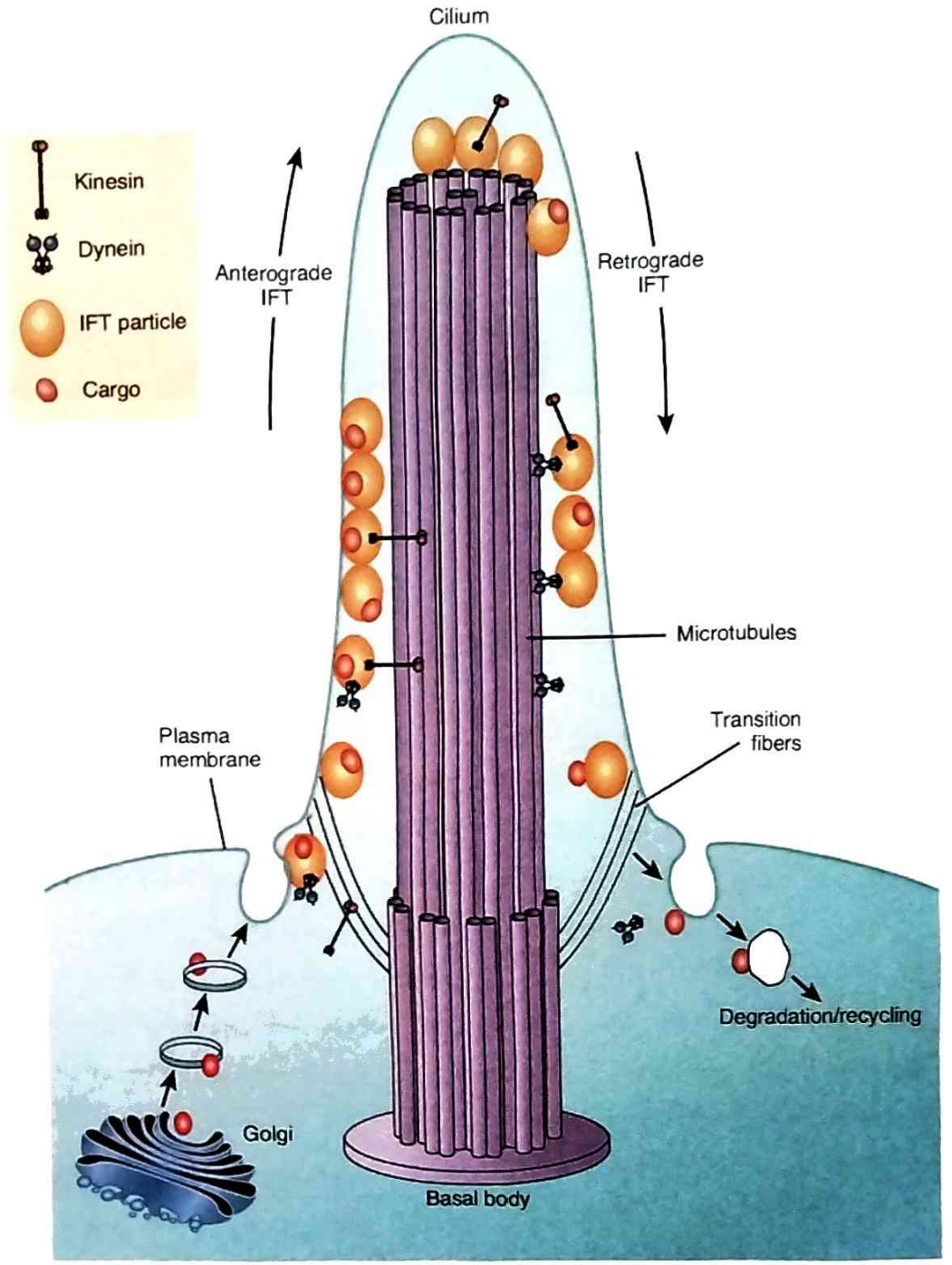
یک مثال رایج در این زمینه نقش پروتوانکوژن RET در بیماری هیرشپرونگ خانوادگی و نیز هر دو نوع ارثی و تک‌گیر سرطان مدولاری تیروئید است. فراوردهٔ پروتئینی کدشده توسط RET شامل سه دمین اصلی است: یک دمین برون سلولی که به یک فاکتور نوتروفیلی مشتق از سلول گلیایی متصل می‌شود، یک دمین ترا غشایی و یک دمین تیروزین کیناز درون سلولی که پیام‌رسانی را فعال می‌کند (شکل ۲۷-۹). جهش‌های از دست رفتن عملکرد منجر به بیماری هیرشپرونگ می‌شوند. این جهش‌ها شامل حذف‌های کامل ژنی، حذف‌های درون ژنی کوچک، جهش‌های بی‌معنی و جهش‌های پیرایشی که منجر به سنتز پروتئین ناقص میشوند.

در مقابل، جهش‌های کسب عملکرد، منجر به نئوپلازی اندوکرینی چندگانه (MEN) تیپ ۲A یا تیپ ۲B می‌شود. در این ناهنجاری‌ها بروز بالای کارسینومای مدولار تیروئید و فئوکروموسیتوما دیده می‌شوند. جهش‌های فعال‌کننده‌ای که باعث MEN-2A می‌شوند در یک قسمت ۵ آمینو اسیدی سیستئین در دمین خارج سلولی خوشه‌بندی می‌شوند. در MEN-2B بر خلاف MEN-2A افراد بیمار، قد بلند و لاغرند و این نوع معمولاً ناشی از یک جهش منحصربه‌فرد در یک اسید امینه متیونین در دمین تیروزین کیناز است.

بازآرایی‌های سوماتیکی

فعال شدن پروتوانکوژن[1] RET، می‌تواند توسط مکانیزم متفاوت رخ دهد که به موجب آن ناحیهٔ ژنومی کدکنندهٔ دمین درون سلولی، کنار یکی از چندین ژن فعال‌کننده‌ای قرار گیرد که به‌طور طبیعی در غده تیروئید بیان می‌شوند. ژن «RET هیبرید» تازه شکل‌گرفته، پروتئین جدیدی را تولید می‌کند که فعالیتش وابسته به لیگاند نیست. این بازآرایی‌های سوماتیکی، در

1- parthenogenesis



شکل ۲۴-۹ ساختار مژه. ۹ میکروتوبول دوتایی که ۱ میکروتوبول دوتایی را در مرکز احاطه کرده است اسکلت اصلی را می‌سازد. IFT، حمل و نقل درون مژه ایی.

نسبت زیادی از کارسینوماهای پاپیلاری تیروئید یافت شد که به‌طور خاص شیوع بالایی را در بچه‌هایی که به‌دنبال حادثهٔ چرنوبیل در ۱۹۸۶ در معرض تابش پرتو قرار گرفتند، داشت Besall cell carcinoma PAX3 مثال دیگری از یک ژن تکوینی است که اگر با توالی‌های DNAای جدید ادغام گردد می‌تواند باعث سرطان شود. یک جابه‌جایی ویژه بین کروموزوم‌های ۲ و ۱۳ که منجر به یک رونوشت کایمرا (دورگه) جدید می‌شود باعث توسعه و تکوین یک تومور نادر ریوی در کودکان، به‌نام رابدومیوسارکومای آلوئولی[1] می‌گردد.

تأثیرات مکانی و ژن‌های تکوینی

کشف یک ناهنجاری کروموزومی، مانند جابه‌جایی یا واژگونی، در یک فرد با سندرم تکوینی تک‌ژنی نشانه‌ای قوی از مکان احتمالی لوکوس بیماری را فراهم می‌کند؛ زیرا احتمالاً یکی از نقاط شکست در بازآرایی، ژن مربوط را شکسته است. با این حال، در موارد جزئی معین شده است که نقطه شکست

1- alveolar rhabdomyosarcoma

جدول ۶-۹ سیلیوپاتی‌های انسانی بیماری‌های توسعه شناخته شده ناشی از مژک‌های معیوب اس

بیماری/سندروم	ژن	محل کروموزوم	سیستم (ها) بدنی تحت تأثیر قرار گرفته
سندرم استروم Alstrom syndrome	ALMS1	2p13	شبکیه چشم، چربی، غدد درون ریز، قلب
یوئین آسیفیکسیایتینگ توراسیک دیستروفی Jeune asphyxiating thoracic dystrophy (or short-rib thoracic dystrophy, SRTD) یا دیستروفی دنده کوتاه قفسه سینه (short rib thoracic dystrophy ,STRD)	15q31 در STDR1 نقشه برداری شده IFT80 (SRTD2), و ۱۸ ژن دیگر تا SRTD20	ترکیبی	نفریت اسکلتی، فیبروز محیطی
سندرم باردت بیدل Bardet–Biedl syndrome	و ۲۰ ژن دیگر تا BBS1 ۲۱ نوع BBS	ترکیبی	چند سیستم، شامل شبکیه، کلیه، اسکلت
دیس پلازی جمجه ایی اکتودرمی Cranioectodermal dysplasia (Sensenbrenner syndrome) یا سندرم سن سن برنر	IFT122 WDR35 IFT43 WDR19	3q21.3 2p24.1 14q24.3 4p14	کلیه، کبد
الیس ون کرفلد سندرم Ellis–van Crefeld syndrome	EVC1, EVC2	4p16	اسکلت، قلب
سندرم ژوبرت Joubert syndrome	JBTS1 (و سایر ژنها)	9q34.3	مغز
نابینایی مادرزادی لبر Leber congenital amaurosis	GUCY2D, RPE65 (و غیره)	17p13, 11p31 (و غیره)	شبکیه چشم
سندرم مک کیوسک کافمن McKusick–Kaufman syndrome	BBS6	20p12	دست و پا، قلب، دستگاه ادراری تناسلی
سندرم مکل گروبر Meckel–Gruber syndrome	MKS1 (و غیره)	17q23 (و غیره)	مغز، کلیه، کبد
نفرونوفتیسیز Nephronophthisis (types 1-4)	NPHP1 (و غیره)	ترکیبی	کلیه
سندرم دست، صورت و دهان Oro-facio-digital syndrome type 1	OFD1 (و غیره)	Xp.22 (و غیره)	اسکلت (اندام، صورت)
بیماری کلیه پلی کیستیک Polycystic kidney disease	ترکیبی	ترکیبی	کلیه
اختلال حرکت مژه ایی اولیه یا سندرم کارتاجنر Primary ciliary dyskinesia (Kartegener syndrome)	ترکیبی	ترکیبی	چندین سیستم بدن
سندرم سینیور لوکن Senior–Loken syndrome	ترکیبی	ترکیبی	شبکیه چشم، کلیه
سندرم چند انگشتی و دنده کوتاه Short–rib polydactyly syndrome	DYNC2H1	11q13	اسکلت، کلیه، دستگاه تناسلی ادراری

شکل ۲۵-۹ سندرم پلی داکتیلی- دنده کوتاه (که به عنوان دیسپلازی قفسه سینه کوتاه دنده نیز شناخته می‌شود). (الف) قفسه سینه جنین باریک است و پلی داکتیلی پس محوری هر چهار اندام (دست‌ها و پاها) را تحت تاثیر قرار می‌دهد. (ب) همانطور که در این تصویر با اشعه X دیده می‌شود، دنده‌های جنین بسیار کوتاه هستند.

جدول ۷-۹ ژن‌هایی که در ایجاد ناهنجاری‌ها ی تکوین و نیز سرطان نقش دارد

ژن	کروموزوم	نقص تکوینی	سرطان
PAX3	2q35	سندرم واردنبرگ تیپ یک	رابدومیوسارکومای الوئولی
KIT	4q12	دو رنگی پوست (piebaldism)	لوسمی ماست سل leukemia Mast cell
PTCH	9q22	سندرم گورلین	کارسینوم سلول بازال Besall cell carcinoma
RET	10p11	بیماری هیرشپرونگ	ME4N2A/MEN2B کارسینوم مدولاری تیروئید
WT1	11p13	سندرم دنیس دراش	تومور ویلمز

کروموزومی در حقیقت تقریباً ۱۰ تا ۱۰۰۰ کیلوباز فرادست یا فرودست ژن بیماری قرار دارد که معین شده در افراد بیمار، دچار جهش شده است (جدول ۸-۹). توجیه احتمالی این است که نقطه شکست، قسمت کدکننده ژن را از عناصر تنظیمی پیوسته جدا کرده است که مشابه با موضوع مورد بحث در ارتباط با SHFM نوع ۱ می‌باشد (شکل ۲-۹ را ملاحظه کنید).

مول‌های هیداتیدیفورم

گاهی لقاح سبب یک بارداری غیر طبیعی می‌گردد که در آن جفت از یک توده تکثیری غیرسازمان‌یافته به‌نام مول هیداتیدیفرم[1] تشکیل می‌شود. این تغییرات می‌توانند ناقص یا کامل باشند (جدول ۹-۹).

1- hydatidiform moles

جدول ۸-۹ ژن‌های تکوینی که اثر مکانی را نشان میدهند

ژن	کروموزوم	ناهنجاری تکوینی
GLI3	7P13	سفالو پلی سین داکتیلی گریک
SHH	7q36	هولو پروزنسفالی
PAX6	11p13	انیریدیا
SOX9	7q24	دیسپلازی کامپوملیک

مول هیداتیدیفورم ناقص

آنالیز کروموزومی بافت از مول‌های ناقص، حضور ۶۹ کروموزوم یعنی تریپلوئیدی را نشان می‌دهد (فصل ۱۸). استفاده از پلی مورفیسم‌های DNA نشان داده که ۴۶ عدد از این کروموزوم‌ها همیشه پدری و ۲۳ عدد باقیمانده منشاء مادری دارند. این مضاعف شدن ۲۳ کروموزوم هاپلوئید طبیعی پدری، می‌تواند به علت لقاح با دو اسپرم (تحت عنوان **دی‌اسپرمی**[1]) یا دو برابر شدن یک ست کروموزومی هاپلوئید اسپرم از طریق فرآیندی به‌نام **مضاعف‌شدگی مجدد درونی**[2] (endoreduplication) باشد.

در این بارداری‌ها جنین حتی اگر زنده بماند به‌ندرت به پایان حاملگی می‌رسد. لقاح‌های تریپلوئید تنها زمانی قدرت بقاء دارند و تا پایان بارداری می‌رسند که تمام کروموزوم‌های اضافه شده، مادری باشد که در چنین مواردی تغییرات هیداتیدیفورم ناقص اتفاق نمی‌افتد. حتی در این مواقع نیز، برای یک نوزاد تریپلوئید زنده ماندن بیش از چند ساعت یا چند روز بعد از تولد، فوق‌العاده بعید است.

مول هیداتیدیفورم کامل

مول‌های کامل تنها ۴۶ کروموزوم دارند، اما منحصراً با منشاء پدری؛ یک مول کامل از لقاح یک تخمک خالی با دو اسپرم یا یک اسپرم منفرد که دچار مضاعف شدگی مجدد درونی شده است، ایجاد می‌شود. وضعیت متفاوتی که در آن یک تخم بدون لقاح یافتن با یک اسپرم، وارد مرحلهٔ تکوین می‌شود؛ فرآیندی مشهور به بکرزایی[3] که در جانوران ابتدایی‌تر مانند بندپایان اتفاق می‌افتد؛ اما در انسان تنها در یک مورد گزارش شده است، که چنین انسانی به فرم ترکیب دورگه (کایمر) با دودمان سلولی دیگری مشتق از جنس نر طبیعی بوده است.

اهمیت اصلی مول‌های کامل در این است که آنها می‌توانند

1- dispermy
2- endoreduplication
3- parthenogenesis

جدول ۹-۹ ویژگی‌های مول هیداتی فرم ناقص وکامل

تعداد کروموزوم ها	مول ناقص	مول کامل
منشا والدی	۶۹	۴۶
کروموزوم ها	۲۳ کروموزوم مادری	همه ۴۶ کروموزوم پدری
	۴۶ کروموزوم پدری	خیر
حضور جنین	بله اما زنده نمی‌ماند	بالا
قدرت سرطان زایی	بسیار اندک	

دچار تغییر بدخیم شده و کوریوکارسینومای تهاجمی را به وجود آورند که معمولاً می‌تواند به‌طور موفقیت‌آمیز با شیمی درمانی، درمان شود. اما اگر درمان نشود در نهایت می‌تواند کشنده باشد. تغییر بدخیم، تنها بسیار به‌ندرت در مول‌های ناقص دیده شده است.

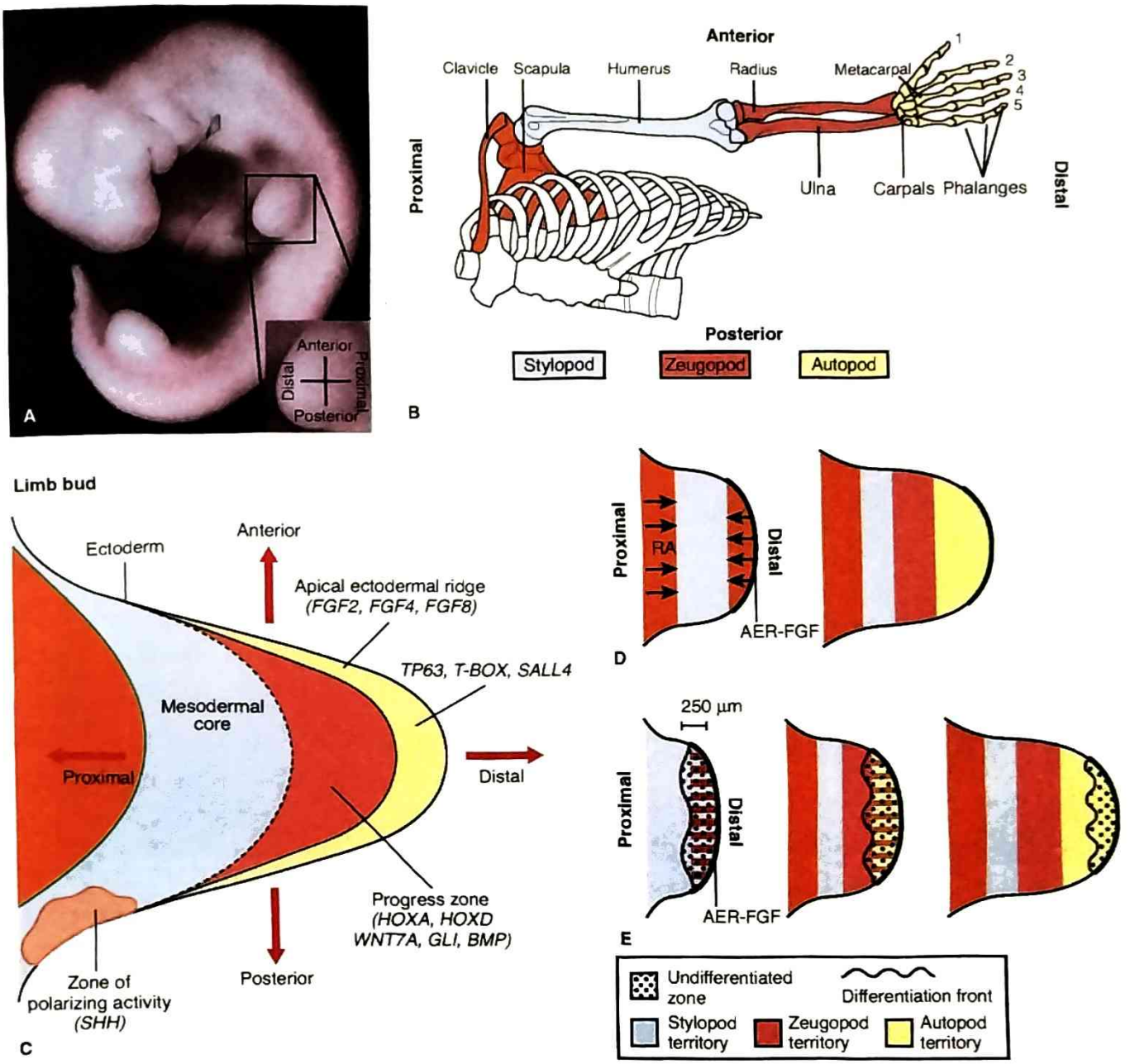
بیان والدی متفاوت در تروفوبلاست و امبریوبلاست

مطالعات در موش‌ها نشان داده‌اند که وقتی همهٔ ژن‌های هسته‌ای یک تخم، پدری باشند، رویان قادر به رشد نیست درحالی که رشد تروفوبلاست نسبتاً بدون نقص ادامه می‌یابد. در مقابل اگر همهٔ ژن‌های هسته‌ای، مادری باشند جنین به‌طور طبیعی رشد و نمو می‌کند اما بافت خارج رویانی معیوب است. مشاهدات دیده شده دربارهٔ مول‌های کامل و ناقص نشان می‌دهد که چنین وضعیتی در مورد انسان‌ها وجود دارد زیرا ژن‌های با منشاء پدری برای تکوین تروفوبلاست و ژن‌های با منشاء مادری برای تکوین اولیه رویانی ضروری هستند. این پدیده‌ها در ارتباط با مفهوم اپی‌ژنتیک می‌باشند.

اپی‌ژنتیک و تکوین

مفهوم اپی‌ژنتیک تازه نیست. اپی‌ژنز[4] اولین بار به‌عنوان یک طرح توسط کونارد وادینگتون[5] در سال ۱۹۴۲ ارائه شد و در اصل به بیان فرآیندها و برنامه‌های مربوط به تکوین در یک تخم تمایزنیافته اشاره داشت (قلب تکوین جنینی). این موضوع تقریباً با درک نوین ما در کنترل بیان ژن در تکوین و کنترل مسیرهای پیام‌رسانی برابری می‌کند. این مفهوم بیان می‌کرد مکانیزم‌های اپی‌ژنتیک در چرخه سلول «پاک‌سازی»[6] و «تنظیم مجدد»[7] می‌شوند. اگرچه این توضیح هنوز اعتبار دارد، اما اپی‌ژنتیک

4- epigenesis
5- Conrad Waddington
6- wiped clean
7- reset



شکل ۲۶-۹ تصویری از تکوین اندام مهره‌داران A) جوانه زنی اندام در حال رشد در یک رویان مهره داران که محورهای آن مشخص شده است B) دیاگرامی از اسکلت اندام بالایی در انسان که رنگ‌های هر بخش منطبق با ناحیه معین شده در بخش‌های C، D، E می‌باشد. C نواحی تکوینی متنوع در جوانه اندامی با مناطق ژنهای کلیدی بیان شونده که مشخص شده است. D و E نقش اسید رتینوئیک و FGF (فاکتور رشد فیبروبلاستی) در تعیین بخش‌های قطعه ایی داخل جوانه اندامی نشان می‌دهد.

امروزه به معنی دیگری بسط داده می‌شود که این معنی دربرگیرندهٔ تغییرات ارثی بیان ژن است که ربطی به تفاوت‌ها در کدژنتیکی ندارد. این وضعیت‌های بیان ژنی ممکن است به‌طور پایدار در طول تقسیمات سلولی به‌ویژه میتوز و همین‌طور گاهاً میوز منتقل شوند. (از این رو ضرورتاً در معرض فرآیند «تنظیم مجدد» قرار نمی‌گیرند). بنابراین یک ژنوتیپ می‌تواند بسته به وضعیت اپی‌ژنتیک لوکوس یا لوکوس‌ها باعث ایجاد بیش از یک نوع فنوتیپ شود.

مکانیسم اپی ژنز و در نتیجه تغییر DNA(modification) و پیامد اثرات پایین دست آن در تنظیم بیان ژن، معمولاً بیوشیمیایی است و متیلاسیون کووالان نوکلئوتیدهای CpG می‌باشد. به‌نظر می‌رسد که این فرآیند باعث یک سری از مراحلی شود که ساختار کروماتین را به‌طور موضعی تغییر می‌دهند. در ژنتیک انسانی بهترین پدیده‌های اپی‌ژنتیکی شناخته‌شده غیرفعال‌سازی کروموزوم X (در ادامه توضیح داده می‌شود) و منشأ والدی بیان اختصاصی ژن است (نقش‌گذاری والدی) که

در صورت بروز اشتباهاتی در این پدیده، سندرم‌های پرادرویلی و آنجلمن (فصل ۶) و سندرم‌های بک‌ویت-ویدمن[1] و راسل-سیلور (فصل ۶) به‌وقوع می‌پیوندند.

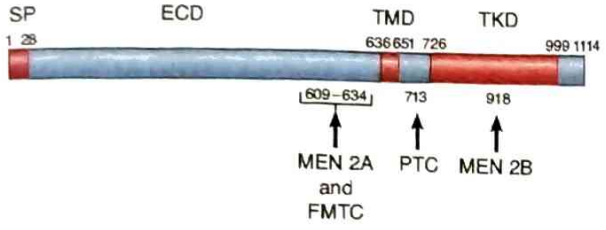
با ایـــن همه توجه زیادی به این مســـئله می‌شـــود که آیا وضعیت‌هـــای اپی‌ژنتیکی می‌توانند توســـط فاکتورهای محیطی تحـــت تأثیر قرار گیرند، نظیر آنچـــه که در چاقی مادری و دیابت نوع ۲ و نیز توکسین‌های مصرف شده دیده می‌شود. در مطالعات حیوانی مدرکی وجود دارد دال بر این‌که محیط رفتاری و تغذیه‌ای ممکن است منجر به اپی‌الل‌های[2] متفاوت شود و در جمعیت‌های انسانی مطالعات اپیدمیولوژیکی ارتباطات قانع‌کننده‌ای را بین وضع تغذیه‌ای مادری (در بعضی موارد پدربزرگ یا مادربزرگ) با حملهٔ قلبی- عروقی و بیماری متابولیکی اندوکرین دیررس نشان داده است. برخی از این وقایع در مواردی که اطلاعات در دسترس بوده است از ارتباط تماس مادر پیش از بارداری با الگوهای متیلاسیون DNA حدودا ۶۰ سال پس از ان حاصل شده است. سایر مطالعات با استفاده از بانک DNA به‌دست آمده از مطالعات کوهورت زمان تولد، همبستگی‌هایی را بین الگوهای متیلاسیون و ترکیب چربی بدنی آ در اواخر دوران کودکی یافته‌اند. به هر حال، مطالب زیادی برای آموختن راجع به مکانیسم‌های علّی وجود دارند.

غیرفعال‌سازی کروموزوم X

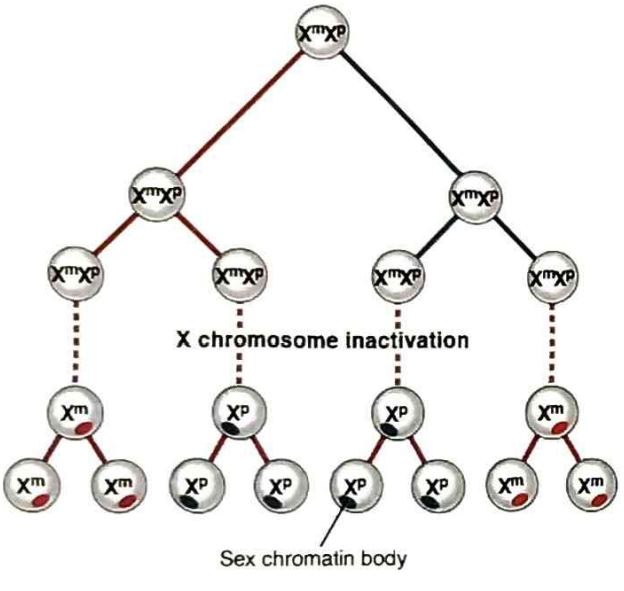
هنگامی که روش‌های مطالعه کروموزوم‌ها گسترش یافتند، پی‌برده شـــد کـــه در موش‌های ماده یکـــی از کروموزوم‌های X غالباً از نظر میزان تراکم با کروموزم‌های دیگر متفاوت اســـت. در سال ۱۹۶۱ دکتر مری‌لیون[3] پیشـــنهاد کرد که این کروموزوم X هتروپیکنوتیک غیرفعال اســـت؛ او مشاهداتش را بر روی الگوی موزائیک رنگ پوســـت در موش‌های هتروزیگوت برای ژن‌های وابســـته به X که مســـئول رنگ مو بودند، دلیلی برای این رخداد دانســـت. بررسی‌های بعدی اعتبار فرضیه لیون را تأیید کرده‌اند و به پاس پیش‌بینی او، فرآیند غیرفعال شـــدن کروموزوم X (XCI) لیونیزاسیون[4] خوانده می‌شود.

فرآیند غیرفعالل ســـازی کروموزوم در اوایل رویان زایی رخ می‌دهد نشـــان داده شده است که RNA XIST به طور پیشرونده بر روی یکی از دو کروموزومهای X در جنس مونث تجمع می‌کند و سبب غیر فعالسازی آن قبل از مرحله لانه گزینی رویان می‌شود

1- Beckwith-Wiedemann
2- epialleles
3- Mary Lyon
4- lyonization



شکل ۲۷-۹ پرتو انکوژن RET. شایع ترین جایگاه جهش در اختلالات بالینی مختلف مرتبط با این ژن مشخص شده است. اعداد اشاره به اسید امینه‌ها دارد SP :پپتید نشانه ECD: دومین خارج سلولی TMD :دومین درون غشـــاییTKD: دومین تیروزین کینازی MEN: نئوپلازی درون ریز چندگانه: FMTC کارســـینوم ارثی مدولاری تیروئید علامت پیکان بالای PTC (کارســـینومای پاپیلاری تیروئید) اشاره به جایگاه باز ارایی سوماتیکی در ایجاد فرم‌های هیبرید جدید RET دارد.



شکل ۲۸-۹ غیر فعال سازی کروموزوم x در زمان تکوین کروموزوم‌های ایکس به ارث رسیده از مادر و پدر به ترتیب xm xp/

و شروع در مرحله ۸ ســـلولی است. هر یک از دو کروموزوم x را می‌تواند در هر ســـلول خاصی غیرفعال شـــود و پس از آن همان کرومـــوزوم X در همه ســـلولهای دختری غیرفعـــال خواهد ماند (شـــکل ۹-۲۸). این موضوع در کیسه‌داران[5] متفاوت است که در آن همیشه کروموزوم X پدری غیرفعال می‌شود.

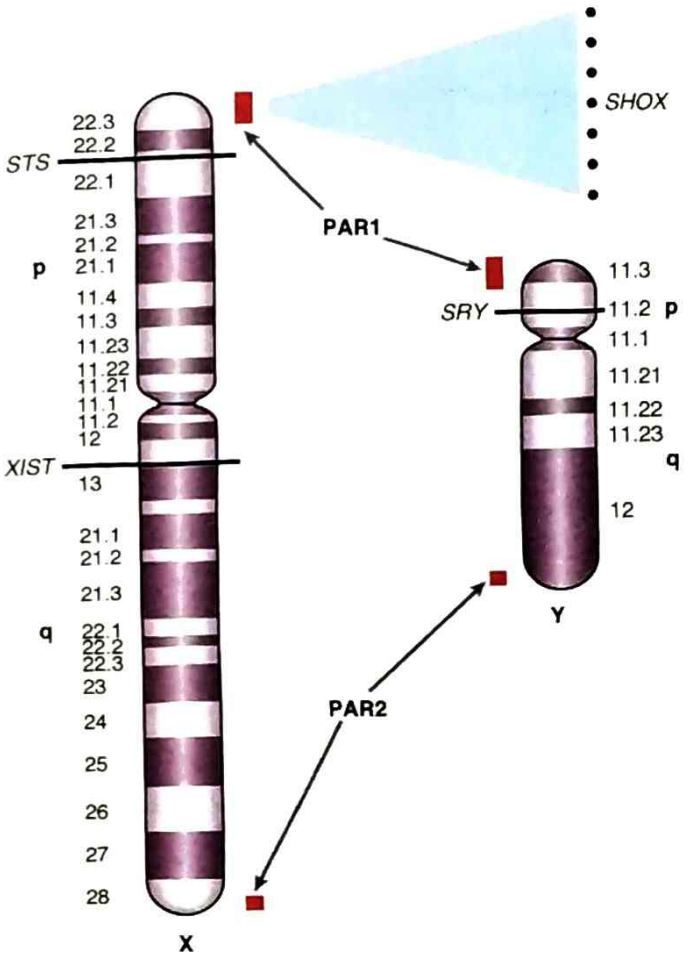
کرومـــوزوم X غیرفعال در طول اینترفاز به‌شـــکل متراکم وجود دارد و به‌صورت یک توده تیره‌رنگ به‌نام کروماتین جنسی یا جسم بار[6] ظاهر می‌شود (فصل ۳). در مردان و زنانی که بیش از یک کروموزوم X دارند، تعداد اجسام بار قابل مشاهده در اینترفاز معمـــولاً یکی کمتر از تعداد کل کروموزوم‌های X اســـت. از این

5- marsupials
6- barr bodies

رو، مردان مبتلا به سندرم کلاین فلتر (47,XXY) (فصل ۱۷) دارای یک جسم بار هستند در حالیکه زنانِ با کاریوتایپ 47,XXX (فصل ۱۷) دارای دو جسم بار هستند.

در طول میتوز کروموزم X غیرفعال به‌صورت تأخیری همانندسازی می‌شود. تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص این‌که کدام یک از کروموزوم‌های X در هر سلول، با تأخیر همانندسازی می‌شود ابداع شده است. این فنون می‌تواند برای تعیین کروموزوم‌های X غیرطبیعی از نظر ساختمانی، مفید باشد. زیرا معمولاً یک کروموزوم X غیرطبیعی ترجیحاً غیرفعال خواهد شد یا به‌عبارت صحیح‌تر تنها آن دسته از سلول‌های بنیادی خون‌ساز که در آنها کروموزوم X طبیعی فعال است زنده خواهند ماند. ظاهراً غیرفعال‌سازی غیرتصادفی نیز اتفاق می‌افتد و آن هم زمانی که یکی از کروموزوم‌های X درگیر جابه‌جایی با یک اتوزوم باشد (فصل ۶).

فرآیند اپی‌ژنتیکی XCI به‌وسیلهٔ متیلاسیونی افتراقی به‌دست می‌آید و با ژنی به‌نام XIST آغاز می‌شود که در Xq۱۳,۳ قرار دارد. XIST تنها از روی کروموزوم X غیرفعال بیان می‌شود و RNAای را تولید می‌کند که یک پیام متیلاسیون غیرفعال‌کننده را به هر دو سمت بالا و پایین کروموزوم X منتشر می‌کند. این متیلاسیون انتخابی کروموزوم‌های X، درشناسایی حامل بودن، برای بیماری‌های نقص ایمنی وابسته به X (برای مثال سندرم ویسکوت آلدریچ) با استفاده از پروب‌های حساس به متیلاسیون (فصل ۱۳) به کار می‌رود. کل کروموزوم X هم غیرفعال نمی‌شوند. ژن‌های ناحیه اتوزومی کاذب (PAR) در نوک بازوی کوتاه، فعال باقی می‌مانند (شکل ۲۸-۹)؛ همین‌طور دیگر لوکوس‌ها که در جای دیگر روی بازوهای کوتاه و بلند فعال می‌مانند مثل XIST. ژن‌هایی که از غیرفعال شدن می‌گریزند در بازوی Xp (PAR1) بیشتر از Xq (PAR2) هستند این موضوع دلیل این است که چرا اثرات فنوتیپی شدیدتری در زنان با حذف‌های کروموزومی در Xp، در مقایسه با این اثرات در زنان با حذف‌های کوچک کروموزومی در Xq دیده میشود. اگر تمام لوکوس‌های موجود بر روی کروموزوم X غیرفعال می‌شدند در این صورت تمام زنان می‌بایست علائم بالینی سندرم ترنر را می‌داشتند و وجود بیش از یک کروموزوم X در یک مرد (برای مثال 47,XXX) یا بیش از دو X در یک زن (برای مثال 47,XXX) هیچ نوع اثرات فنوتیپی‌ای نداشت. اما در حقیقت علائم بالینی کاملاً مشخصه‌ای در این اختلالات وجود دارد (فصل ۱۷).



شکل ۲۹-۹: در تصویر کروموزوم‌های x و y را مشاهده می‌کنیم که نشان دهنده نواحی آتوزوم کاذب PAR1 و PAR2 هستند که به ترتیب در قسمت انتهایی Xp-Yp و Xq-Yq قرار دارند.موقعیت حدودی ژن‌های STS.SRY.XIST و SHOX که در متن به آنها اشاره شده مشخص شده است

جبران مقداری و ناهنجاری‌های وابسته به X با دخالت PAR

با توجه به واقعیت فرایند غیر فعال سازی کروموزوم X میزان محصول پروتئینی اکثر ژن‌ها وابسته به کروموزوم X بین هر دو جنسیت برابر می‌باشد برای مثال فاکتور انعقاد خون VIII که در هموفیلی A دخالت دارد. اما، سطح استروئید سولفاتاز در خون (که توسط ژن STS کد می‌شود) در زنان نسبت به مردان بیشتر است. این امر از اینجا ناشی می‌شود که ژن فوق از پدیده غیر فعال شدن کروموزوم گریخته و دو نسخه از آن بیان می‌شوند. کمبود استروئید سولفاتاز در اثر جهش در STS یا حذف کوچک باعث ناهنجاری پوستی ایکتیوزیس[1] وابسته به X می‌گردد.

در درونِ ناحیه شبه اتوزومی ۱ (PAR1) (تنها ژن شناخته شده با نقش واضح در تکوین انسان) که در اثر جهش موجب یک فنوتیپ قابل شناسایی می‌شود، ژن SHOX (هومئوباکس

1- ichthyosis

قدکوتاه؛ شکل ۲۹-۹ را ملاحظه کنید) می‌باشد. جهش‌های این ژن یا حذف‌های آن باعث ایجاد دیس کوندرواستئوز لری-ویل[1] با کوتاهی اندام مزوملیک یا قدکوتاهی غیرسندرومی می‌شوند. حذف‌ها همچنین ممکن است در خارج از خودِ ژن اتفاق بیافتند و بر عناصر تنظیمی ژن SHOX اثر بگذارند. در مشاوره‌ی ژنتیکی حائز اهمیت است که الگوی توارثی به جای وابسته به X همانند اتوزومال غالب رفتار می‌کند.

موزائیسم کروموزوم X

موش‌هایی که برای ژن‌های وابسته به X مسئول رنگ مو هتروزیگوتند، موزائیک بودن را به‌صورت لکه‌های رنگی متفاوت و یکی در میان به‌جای الگوی یکنواخت و تک رنگ نشان می‌دهند. این موضوع موافق با قطعاتی از پوست است که از نظر منشاء یکسان‌اند یعنی از یک سلول بنیادی منفرد مشتق شده‌اند که در این سلول یکی از کروموزوم‌های X بیان می‌شود. بنابراین، هر قطعه رنگی پوست، این‌که کدام کروموزوم X در سلول بنیادی اصلی فعال بوده را منعکس می‌کند. اثرات مشابهی نیز در بافت‌های با منشاء یکسان در زنانی که برای جهش‌های وابسته به X هتروزیگوتند (مانند آلبینیسم چشمی) (شکل ۱-۱۱) و اینکانتینتشاپیگمنتی (شکل ۱۸-۶ را ملاحظه کنید) دیده می‌شود.

تعیین فرد حامل برای ناهنجاری‌های مغلوب وابسته به X بر مبنای صرفاً بررسی ویژگی‌های بالینی یا سنجش‌های بیوشیمیایی محصولات ژنی در بیماری فابری[2] یا آدرنولوکودیستروفی، غیرقابل اعتماد است (فصل ۱۸ را ملاحظه کنید). خوشبختانه توسعه روش‌های مولکولی برای تعیین فرد حامل در ناهنجاری‌های وابسته به X می‌توانند این مسائل را با استفاده از پرایمرهای PCR (که محصولات DNAی متیله و غیرمتیله را شناسایی می‌کنند) برطرف می‌نماید با فرض اینکه انتخابی در برابر رده سلولی وجود داشته باشد که در آن خطای جهش سبب نقص می‌شود، ممکن است تأثیر آن برای والدین و خانواده و همچنین کودک آسیب دیده با پیامدهای عاطفی و روانی مادام العمر بسیار چالش برانگیز باشد. در بسیاری از جوامع تابوهای فرهنگی جدی با تولد کودکی که جنسیت آن مشخص است در ارتباط است. واژه اختلال تکوین جنسی در حال حاضردر اختلالات مادرزادی که به دلیل کروموزومی، گنادی یا آناتومیکی جنسیت غیر معمول است ترجیح داده می‌شود، و اصطلاحاتی مانند بین جنسیتی و هرمافرودیت کاذب ناهنجار و تحقیرآمیز تلقی می‌شوند و بنابراین به شدت ناامید کننده هستند. در شرایط بالینی، مدیریت خوب هر مورد، مستلزم ورود متخصص از رشته‌های غدد درون ریز، ژنتیک، جراحی و روانشناسی و همچنین رادیولوژی و علوم آزمایشگاهی است.

1- Leri-Weill dyschondrosteosis
2- Fabry disease

تعیین جنسیت و ناهنجاری‌های تکوین جنسی

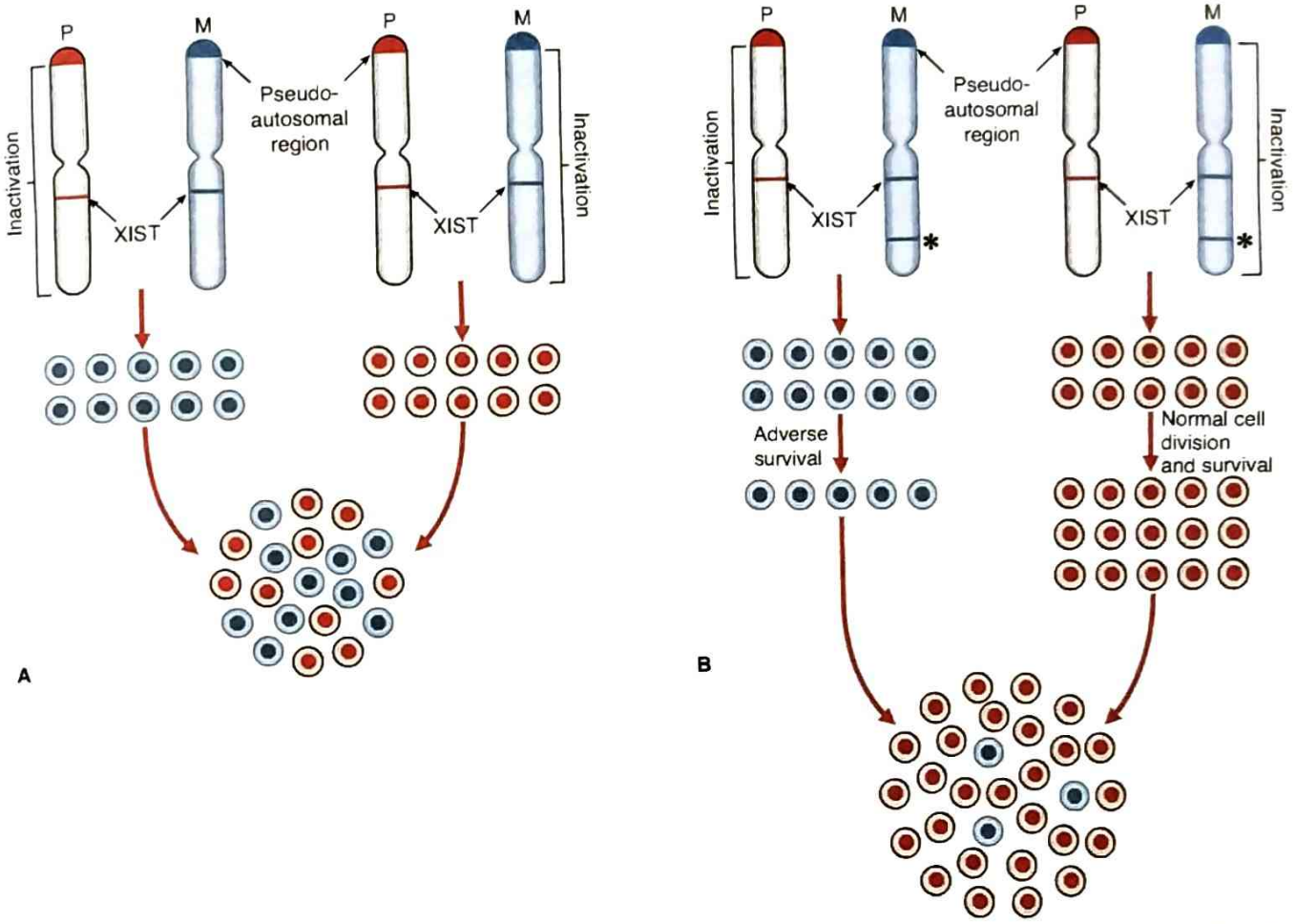
تعیین جنسیت یک جنبه‌ی حیاتی از رشد و تکوین فیزیکی، تولید مثل و بقای گونه‌های ما است، اما هنگامی که به صورت طبیعی پیش نرود اثرات آن می‌تواند برای والدین و خانواده و نیز فرزند مبتلا، فوق‌العاده چالش‌برانگیز باشد و پیامدهای احساسی و روانی مادام العمر به همراه داشته باشد. در بسیاری از جوامع با تولد نوزادی با جنسیت مبهم، با منع‌های فرهنگی جدی رو به رو می‌شود. اکنون اصطلاح ناهنجاری‌های تکوین جنسیت[3] (DSD) برای پوشش دهی عارضه‌های مادرزادی‌ای بکار می‌رود که دارای کروموزوم ها، غدد یا آناتومی غیر طبیعی جنسی هستند و عبارت‌هایی نظیر «بین جنسی»[4] و هرمافرودیت (دوجنسی) کاذب[5] نا مناسب و تحقیر آمیز تلقی می‌شوند و از این رو استفاده از آنها به شدت منع می‌شود درشرایط بالینی، مدیریت خوب هر مورد مستلزم ورود متخصصی از رشته‌های اندوکرینولوژی، ژنتیک، جراحی و روان شناسی و نیز رادیولوژی و علوم آزمایشگاهی نیاز دارد.

تکوین طبیعی

در مردان، مسیر تکوینی پایه جنسیت، در حقیقت بر مبنای جنسیت مونث است! حضور یک کروموزوم Y سالم صرف نظر از تعداد کروموزوم‌های X باعث مذکر شدن می‌شود و عدم حضور کروموزوم Y منجر به ایجاد جنس مؤنث می‌گردد.

اگرچه که کروموزوم‌های جنسی از لحظه لقاح به بعد حضور دارند، تمایز فنوتیپی به جنس مذکر یا مؤنث تا تقریباً هفته ششم آغاز نمی‌گردد. تا این لحظه، هر دوی سیستم‌های مجرای مولرین[6] و وولفین[7] وجود دارند و گنادهای رویانی (هرچند که تشکیل شده از کورتکس و مدولا هستند) هنوز تمایز نیافته‌اند (شکل ۳۱-۹). از هفته ششم به بعد، رویان به جنس مؤنث تکوین

3- Disorders of Sex Development
4- inter sex
5- pseudohermaphrodite
6- Mullerian
7- Wolffian



شکل ۳۰-۹: غیرفعال شدن طبیعی کروموزوم X منجر به زنده ماندن تعداد تقریبا مساوی سلول‌های دارای کروموزوم x فعال با منشاء پدری (p) و مادری (M) می‌شود.دراین مورد کروموزوم X با منشاء مادری دارای یک موتاسیون (*) است که سبب انتخاب در مقابل سلولهایی می‌شود که این کروموزوم در آنها فعال است.بنابراین سلولهای زنده می‌مانند که ترجیحا کروموزوم X با منشاء پدری فعال خواهد بود.

می‌یابد مگر آنکه «فاکتور تعیین‌کننده بیضه[1]» - ژن - SRY وجود داشته باشد و یک سلسله‌ای از وقایع را آغاز نماید که گنادهای تمایز نیافته را به تکوین بیضه‌ها سوق دهد (شکل ۳۲-۹).

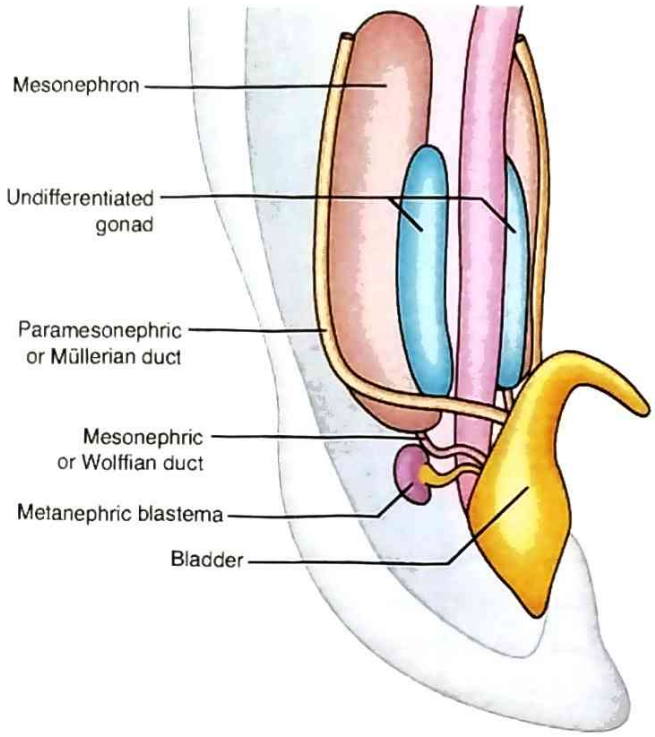
ژن SRY

در سال ۱۹۹۰ نشان داده شد که ژن SRY (عامل تعیین کننده بیضه) بر روی بازوی کوتاه کروموزوم Y و نزدیک به ناحیه‌ی شبه اتوزومی واقع گردیده (شکل ۲۹-۹ را ملاحظه کنید) و نام خود را از قرار گرفتن در "منطقه‌ی تعیین کننده جنسیت" کروموزوم Y گرفته است. این ژن شامل یک اگزون واحد است که پروتئینی ۲۰۴ آمینواسیدی را کد می‌کند. این پروتئین دربردارنده‌ی موتیف HMG box ۷۹ آمینواسیدای است که نشان دهنده ی این است که این پروتئین احتمالا یک عامل رونویسی است. شواهدی مبنی بر اینکه ژن SRY مذکر شدن جنسی و آناتومیک (اما نه لزوما کروموزومی) را تعیین می‌کند در کادر ۹,۲ آورده شده است

1- testis-determining factor

از نقطه‌نظر بیولوژیکی (یا به عنوان مثال بقای گونه‌ها) غیرممکن است که ژن SRY دچار کراسینگ اور با کروموزوم X در طی میوز I شود. از این رو ژن SRY خارج از منطقه شبه آتوزومی قرار گرفته است. با این وجود، برای تفکیک صحیح،کروموزوم‌های X و Y باید با هم جفت شوند چون در غیر این صورت در طی میوز، به‌طور متوسط در ۵۰% از میوزها، هر دو با هم به یک گامت وارد می‌شوند. سازش طبیعت این امکان را به‌وجود آورده است که تنها بخش کوچکی از کروموزوم‌های X و Y همولوگ باشند تا بتوانند در طی میوز I جفت شوند. متأسفانه نزدیکی بیش از حد SRY به منطقه شبه اتوزومی بدین معنی است که گاهی اوقات این ژن می‌تواند در پدیدهٔ نوترکیبی شرکت کند (شکل ۲۹-۹ را ملاحظه کنید).

به نظر می‌رسد این امر دلیل وجود تقریباً ۸۰% مردان XX است که مطالعات هیبرید سازی فلئورسانت درجا و مطالعات مولکولی بر روی آنها شواهدی از وجود توالی‌های کروموزوم Y در انتهای دیستال بازوی کوتاه کروموزوم X را نشان می‌دهند (شکل ۳۳-۹)



شکل ۳۱-۹: هر دو دستگاه تناسلی مذکر و مونث در جنین در انتهای هفته ششم بارداری که از مزونفرون منشاء گرفته وجود دارند.آناتومی جنسی توانایی ایجاد هر دو نوع جنسیت را دارد

بیان ژن SRY یک سری از وقایعی را آغاز می‌کند که در آن ژن‌ها دیگر مانند SOX9 (در ۱۷q۲۴) شرکت دارند و منجر به تبدیل مدولای غده جنسی (گناد) تمایزنیافته به بیضه می‌شود، و سلول‌های پیش-سرتولی[1] را به سلول‌های سرتولی تبدیل می‌سازد. به طور همزمان و در انتهای هفته نهم، سلول‌های بینابینی مشتق شده از بخش مزانشیم، سلول‌های لایدیگ ترشح‌کننده استروئید را به وجود آورده و تستوسترون تولید می‌شود (شکل ۳۴-۹). این امر منجر به تحریک مجاری ولفین شده که اندام تناسلی داخلی مرد را شکل می‌دهند و همچنین باعث مردانه شدن اندام تناسلی خارجی می‌شود. این مرحلهٔ دوم در اثر تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون توسط عمل آنزیم ۵α-ردوکتاز انجام می‌شود (شکل ۱۸,۶). در بیضه‌ها سلول‌های سرتولی، هورمون ضدمولرین به‌نام فاکتور مهارکننده مولرین (MIF) را تولید کرده که باعث تحلیل رفتن سیستم مجرایی مولرین می‌شود. در دیس پلازی کمپوملیک (شکل ۱۷-۹ را ملاحظه کنید) ناشی از جهش SOX9، در مواردِ دارای کاریوتایپ 46,XY ابهام جنسیتی دیده می‌شود (برای مثال کودک مونث دیده می‌شود). همچنین مجاری تناسلی مبهم یا وارونگی جنسیتی مکررا در سندرم حذف ۹p۲۴,۳ دیده می‌شود که احتمالاً ناشی از عدم کفایت هاپلوئیدی[2] برای

1- pre-sertoli
2- haploinsufficiency

کادر ۲-۹

توالی‌های ژن SRY تقریبا در ۸۰% از موارد افراد دارای کاریوتایپ ۴۶XX با فنوتیپ مردانه نابارور وجود دارد.
تا ۲۰% زنان با فنوتیپ نابارور دارای کاریوتایپ ۴۶xy، حذف یا جهش در ژن SRY را دارند.
در موش‌ها ژن SRY فقط در تیغه تناسلی مذکر در حین تکوین بیضه‌ها در رویان بیان می‌شود.
موش‌های تراریخته XX که دارای بخش کوچکی از کروموزوم Y حاوی ناحیه SRY هستند به جنس مذکر تبدیل شده و بیضه خواهد داشت.

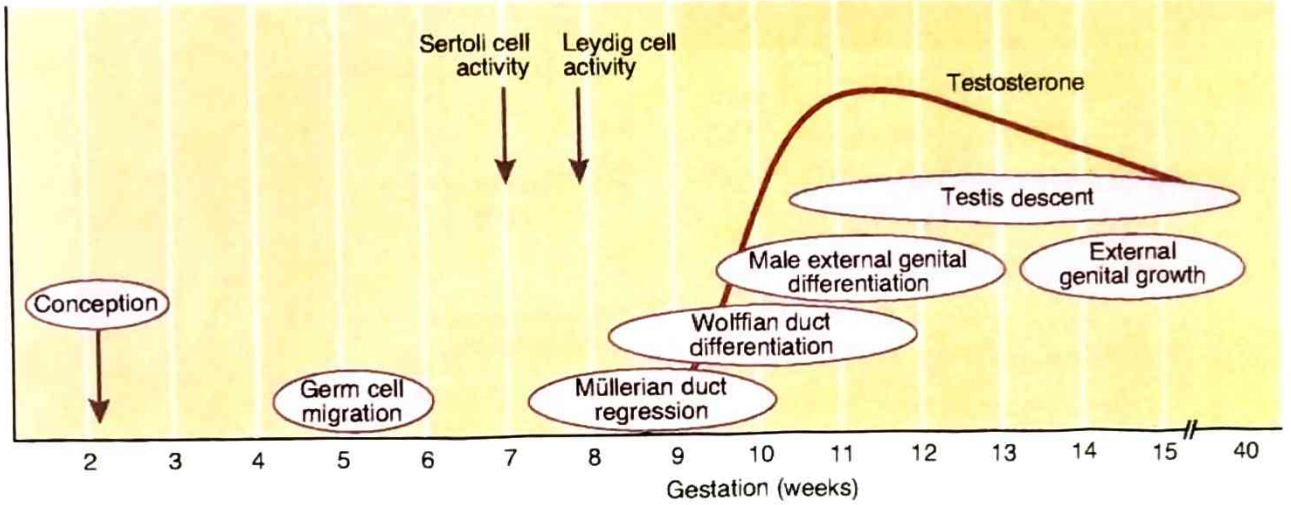
جدول ۱۰-۹ سیستم نامگذاری مربوط به بیماری‌های تکوین جنسیت (DSD)

اصطلاح قبلی	اصطلاح پیشنهادی
بین جنسی	بیماری تکوین جنسیت (DSD)
هرمافرودیسم کاذب مردانه مردان XY با مردانگی نسبی	46XY DSD
هرمافرودیسم کاذب زنانه زنان XX با مردانگی (Overvirilization) زیاد مذکر شدن (Masculinization) زنان XX	46XX DSD
هرمافرودیت حقیقی	Ovotesticular DSD (بیضه‌ای تخمدانی)
مردان XX و یا وارونگی جنسی XX	46,XX testicular DSD
وارونگی جنسی XY	تحلیل کامل گنادی 46,XY

ژن DMRT1 رخ می‌دهد. DMRT1 یک تنظیم گر رونویسی است که در سلول‌های سرتولی، اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت‌ها بیان می‌شود.

در غیاب بیان طبیعی SRY، کورتکس گناد تمایزنیافته تبدیل به تخمدان می‌شود. مجرای مولرین اندام تناسلی داخلی زنان را شکل می‌دهد. اندام تناسلی خارجی نمی‌تواند بهم متصل شود و رشد (مانند آنچه در جنس نر رخ می‌دهد) رخ نمی‌دهد و در عوض به اندام تناسلی خارجی طبیعی زنانه تکوین می‌یابد. بدون اثرات محرک تستوسترون سیستم مجرایی ولفین تحلیل می‌رود.

اعضای خانواده‌ی مولکول‌های پیام رسانی تکوینی Wnt نیز در تمایز گنادی حائز اهمیت هستند. WNT4 در منوفروس در حال تکوین بیان شده و DAX1 را فعال می‌کند. این مولکول



شکل ۳۲-۹: زمان بندی وقوع رویدادهای رویانی در تمایز جنسیت مردانه.تقریبا در هفته ۶-۷ بارداری اولین علامت تعیین بیضه با تجمع سلول‌های پیش-سرتولی مشاهده می‌شود که طناب‌های جنسی اولیه (primary sex cords) را تشکیل می‌دهند.سلول‌های لایدیک ترشح کننده استروئید در انتهای هفته نهم از سلول‌های بینابینی تمایز می‌یابند که با ترشح هورمون ضد مولرین (anti mullerian hormone:AMH) باعث تحلیل رفتن مجاری مولرین می‌شوند. سطح تستوسترون در سرم رویان افزایش می‌یابد تا به اندازه حد پایین طیف مقادیر تستوسترون در مردان بالغ می‌رسد.

شکل ۳۳-۹: هیبریدسازی فلئورسنت درجا (FISH) هیبرید پروب کروموزوم Y را با انتهای بازوی کوتاه کروموزوم X در فرد مذکری با کاریوتایپ ۴۶XX نشان داده شده است.

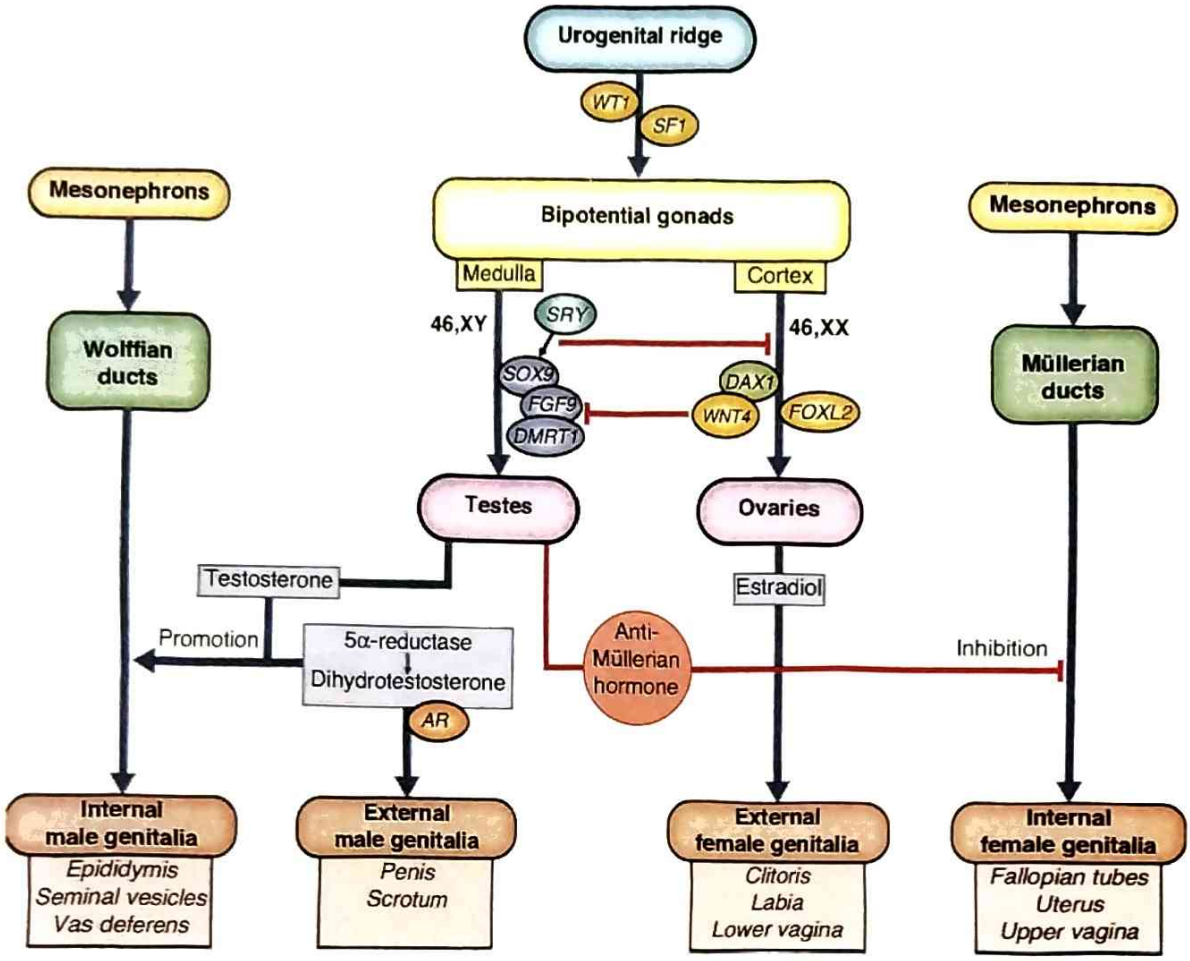
جدول ۱۱-۹ چکیده‌ای از تفاوت‌های بین دو قلوهای تک زیگوتی و دو زیگوتی

پروباند	تک زیگوتی	دو زیگوتی
منشا	یک تخمک بارور شده	دو تخمک که به طور مجزا توسط اسپرم‌های جداگانه‌ای بارور شده اند
میزان بروز	۱در۳۰۰حاملگی	متغیر، از ۱ به ۱۰۰ تا ۱ به ۵۰۰ حاملگی
نسبت ژن‌های مشترک	۱۰۰درصد	۵۰ درصد (به طور متوسط)
بافت‌های خارج رویانی	۷۰ درصد موارد تک کوریونی و ۲ آمنیونی بوده، در ۳۰ درصد موارد ۲ کوریونی و دو آمنیونی هستند.در برخی موارد نادر تک کوریونی و تک آمنیونی مشاهده میشود.	همیشه دو کوریونی و دو آمنیونی هستند.

در بیضه توسط SRY مهار می‌شود ولی درتخمدان بیان آن ادامه می‌یابد،بنابراین در مجاری مولرین بیان می‌شود اما در مجاری ولفین وجود ندارد. اختلال در بیان WNT4 در زنان منجر به مذکر شدن تخمدان‌ها و تولید اندروژن‌ها از سلول‌های شبه-لایدیگ گردیده و عامل نادر برای آپلازی مولرین است. عضو دیگر این خانواده یعنی WNT7A برای تکمیل تکوین مجاری مولرین به مجاری تناسلی داخلی زنانه لازم می‌باشد.

تمایز جنسی به طور طبیعی بین هفته‌ی ۱۲ الی ۱۴ بارداری کامل می‌شود، هرچند که بیضه‌ها تا اواخر بارداری به درون کیسه بیضه مهاجرت نمی‌کنند (شکل ۳۲-۹ را ملاحظه کنید).

ناهنجاری‌های تمایز جنسی، شایع نبوده اما این ناهنجاری‌ها دلایل مهمی در ناباروری و ابهام جنسیت هستند و بررسی آنها نیاز به گروه‌های تخصصی چند رشته‌ای دارد. اکنون توجه شما را به چشم اندازی از ناهنجاری‌های گوناگون تکوین جنسیت



شکل ۳۴-۹، شکل ساده‌ای از وقایع هورمونی و ژنتیکی تمایز جنسیت.ژن SRY برای تکوین بیضه بسیار مهم است در حالی که ژن‌های WNT4 و FOXL2 برای تکامل تخمدان‌ها ضروری هستند.پیشرفت تکامل به سمت غدد جنسی مذکر و یا مونث با مهار مسیرهای مربوط به غدد جنسی دیگر انجام می‌شود. ژن DAX1 در رشد بیضه نقش مثبتی دارد اما بیان بیش از حد آن ازتشکیل بیضه ممانعت می‌کند و WNT4 با تنظیم DAX1 کمک کننده به این عامل مهار می‌باشد.

معطوف می‌سازیم، هرچند که عارضه‌های آنیوپلوئیدی کروموزوم جنسی در فصل ۱۷ و هایپرپلازی آدرنال مادرزادی (CAH) در فصل ۱۸شرح داده شده اند

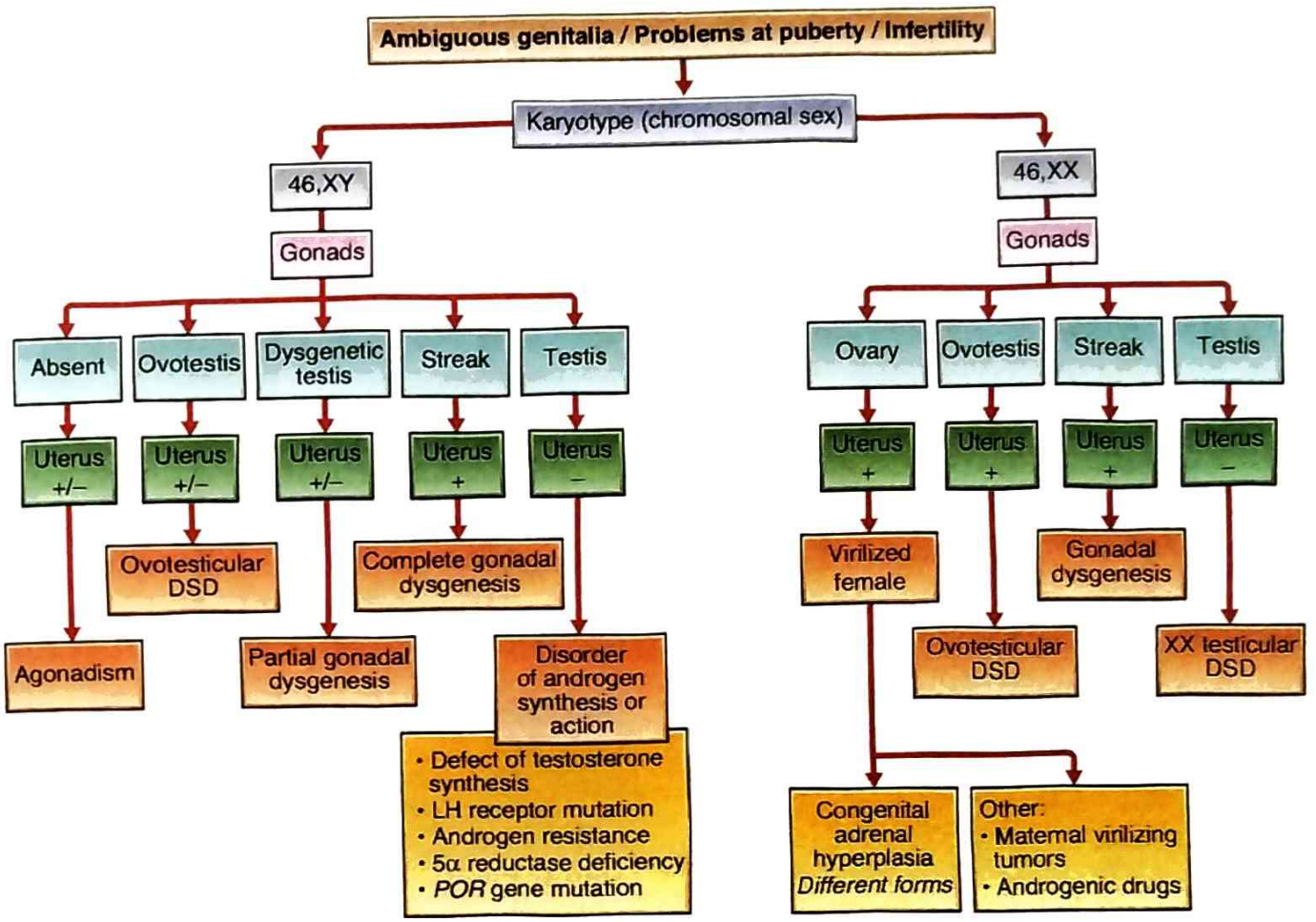
کلاس‌بندی ناهنجاری‌های تکوین جنسیت (DSDها) (disorders of sex development)

این ناهنجاری‌ها کلاس بندی بسیار پیچیده‌ای دارند و نداشتن رضایت از کلاس بندی فعلی سبب بررسی بین المللی وسیع و چند رشته‌ای ناهنجاری‌های تکوین جنسیت DSD شد و یک سیستم جدید با عنوان توافق شیکاگو در سال ۲۰۰۶ برقرار گردید. با این حال، این کار همچنان در حال پیشرفت است زیرا همیشه تشخیص قطعی در این ناهنجاری‌ها وجود ندارد و هنوز باید جزئیات بیشتری در مسیرهای مولکولی تمایز جنسیت کشف شوند.برای مثال در حال حاضر حدود ۸۰ ژن در ناباروری مردان نقش دارند بنابراین مسائل زیادی برای کشف وجود دارند.

پیشنهادات اصلی مطرح شده برای تغییرات در سیستم نامگذاری در جدول ۱۰-۹ آمده است. صرف نظر از آنیوپلوئیدی‌های کروموزوم‌های جنسی (فصل ۱۷)، نقطه‌ی آغازین کلاس‌بندی، کروموزوم جنسی است و یک الگوریتم یا نمودار تشخیصی اجمالی در شکل ۳۵-۹ نشان داده شده است

بیماری تکوین جنسیت *46,XY*

در طبقه بندی فعلی عامل ایجاد بیماری‌های تکوین جنسیت کروموزوم XY در کادر ۳-۹ نشان داده شده است. این موارد ذکر شده بزرگ ترین گروه DSD هاست اما احتمال دستیابی به تشخیص قطعی در آنها کمتر از گروه XX DSD می‌باشد. تنها ۱۵% از موارد ابتلاء به دیس‌ژنزی گنادی کامل به دلیل نقایص ژن SRY ایجاد می‌شوند، بنابراین سایر ژن‌ها از جمله SF1 (که با عنوان NR5A1 نیز شناخته می‌شود) کد کننده پروتئین عامل استروئیدوژنیک یک نیز نقش دارند. برخی از ژن‌ها



شکل ۳۵-۹: نمودار یا الگوریتم تشخیصی بیماری‌های تکوین جنسیت(DSD)

نظیر SOX9 در دیس پلازی کامپوملیک در سندرم‌های گوناگونی دخیل هستند (شکل ۱۷-۹ را ملاحظه کنید).

سندرم عدم حساسیت به اندروژن

بـــه طور کلی، مقاومت به عملکـــرد اندروژن ها، رایج ترین دلیل بیماری تکوین جنســـیت کروموزوم XY است و سندرم عدم حساسیت کامل به اندروژن (CAIS) شناخته شده ترین آنهاست. این عارضه معمولاً به سبب جهش‌های ژن گیرنده اندروژن (AR) واقع بر روی کروموزوم X ایجاد می‌شـــود اما می‌تواند ثانویه، به ناهنجاری‌های انتقال درون سلولی رسپتور اندروژن هم باشد که به تعدادی پروتئین تنظیمی وابسته است.در عدم حساسیت جزئی به آندروژن (partial AIS:PAIS) که در آن مذکر شدن نسبی دستگاه تناســـلی رخ می‌دهد تنها گاهی اوقات به سبب واریانت‌هایی در ژن گیرنده اندروژن ایجاد می‌شـــود و در حال حاضر در بســـیاری از موارد، علت آن به صورت ناشـــناخته است. افراد مبتلا به عدم حساسیت به آندروژن کامل CAIS، دارای دستگاه تناسلی خارجی زنانه هســـتند و در دوره بلوغ، رشد پستانها در آن‌ها اتفاق می‌افتد. اما رحم و لوله‌های فالوپ در آن‌ها ایجاد نمی‌شود. آنها غالباً دچار امنوره اولیه خواهندبود هرچند در دخترانِ دارای فتق کشـــاله ران خصوصاً در صورت دو جانبه بودن آن، باید این تشـــخیص لحاظ گردد. آندروژن توسط بیضه‌ها به طور طبیعی تولید می‌شود اما به دلیـــل غیر عملکردی بودن گیرنده آنها متصل نمی‌شـــوند. بافت بیضه بایستی به سبب خطر ایجاد بدخیمی برداشته شود.

بیماری تکوین جنسیت 46XX

دلایـــل ایجاد بیماری‌هـــای DSD XX در کادر ۴-۹ آورده شـــده اند. هایپرپلازی آدرنال مادرزادی، رایج ترین شـــکل XX DSD است که این امر به خاطر نواقص موجود در سنتز استروژن (Steroidogenesis) می‌باشـــد که به وجود آندروژن‌های مازاد در جنین مؤنـــث در حال تکوین منتهی می‌گـــردد. در فصل ۱۸ به طور مفصل به این قضیه پرداخته می‌شود. عارضه‌هایی که نسبتاً همین اواخر در این گروه شناســـایی شده‌اند مواردی هستند که به سبب جهش‌هایی در ژن سیتوکروم P450 اکسیدوردوکتاز (POR) و در برخی از موارد سندرم نادر آنتنی بیکسلر (Antley-Bixler و

کادر ۳-۹ دلایل ایجاد 46,XY DSD

A) بیماری‌های تکوین گنادی (بیضه ای)

۱. تحلیل کامل و نسبی گنادی (برای مثال ژن‌های .SRY. SOX9 SF1. WT1 و DHH)

۲.اختلالات بیضه ایی تخمدانی (ovotesticular) و تکوین جنسیت

۳. تحلیل بیضه ها

B) بیماری‌های مرتبط با سنتز یا عملکرد آندوژن

۱. بیماری‌های مرتبط با سنتز آندوژن

جهش‌های رسپتور LH

سندرم اسمیت لملی – اپتینز– Optiz syndrome (Smith-Lemli)

جهش‌های پروتئین تنظیمی استروئیدوژنیک حاد

Cholesterol side-chain cleavage (CYP11A1)

۳ – βهیدروکسی استروئید دهیدروژناز ۲ – (HSD3B2)

۱۷α هیدروکسیلاز و ۲۰/۱۷ لیاز (CYP17)

P450 اکسیدوردوکتاز (POR)

۱۷–βهیدروکسی استروئید دهیدروژناز (HSD3B2)

۵α ردوکتاز ۲ (SRD5A2)

۲. بیماری‌های مرتبط با فعالیت آندوژن

سندرم عدم حساسیت به آندوژن (ژن AR)

تعدیل کننده‌های دارویی و محیطی

C) سایر موارد :

۱. همراهی‌های سندرمیک مرتبط با تکوین دستگاه تناسلی مردانه مثل آنومالی‌های کولواک (cloacal anomalies)

۲. باقی ماندن مجاری مولرین

۳. سندرم ناپدید شدن بیضه (Vanishing testis syndrome)

۴. هیپوسپادیاس ایزوله (Isolated hypospadias (CXorf6))

۵. هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مادرزادی

۶. نهان بیضگی (Cryptorchidism (INSL3,LGR8))

۷. اثرات محیطی

کادر ٤-۹ دلایل ایجاد 46,XX DSD

A) بیماری‌های تکوین گنادی (تخمدانی):

۱. تحلیل گنادی

۲. بیماری تکوین جنسیت بیضه‌ای – تخمدانی (Ovotesticular DSD)

۳. بیماری تکوین جنسیت بیضه ای

(testicular DSD (e.g. SRYρ dup SOX9 , RSp01)

B) آندوژن اضافی:

۱. رویانی (اشکال متفاوت هایپر پلازی مادرزادی آدرنال)

۳- β هیدروکسی استروئید دهیدروژناز ۲ (HSD3B)

۲۱ هیدروکسیلاز (CYP21A2)

P450 اکسیدوردوکتاز (POR)

۱۱ β هیدروکسیلاز (CYP11B1)

جهش‌های گیرنده گلوکو کورتیکویید (Glucocorticoid receptor mutations)

۲. رویانی – جفتی (fetoplacental)

نقص آروماتاز (CYP19)

نقص اکسیدوردوکتاز (POR)

۳. مادری

تومورهای ترشح کننده آندوژن مثل لوتئوما (luteomas)

داروهای آندوژنیک

C) سایر موارد :

۱. همراهی‌های سندرمیک (مانند آنومالی‌های کولوآک (cloacal anomalies))

۲. هیپوپلازی یا تحلیل مجاری مولرین) مانند MURCS)

۳. نا هنجاری‌های رحم (مانند ژن‌های HNF1B و MODY5)

۴. آترزی واژینال (مانند McKusick – Kaufman)

۵. چسبندگی لابیال (Labial adhesions)

نقص آروماتاز ایجاد می‌شوند.

افراد مبتلا بـه 46,XX DSD فنوتیپ طبیعی مردانه دارند. در این عارضه ساختارهای ولفین (بیضه ها) وجود دارند و فقدان ساختارهای مولرین مشاهده می‌گردد. این بیماران در غالب موارد به هنگام آنالیز کاریوتایپ برای ناباروری تشخیص داده می‌شوند. تقریباً ۸۰% تا ۹۰% این بیماران بخش‌هایی از کروموزوم Y از جمله یک ژن SRY جابه‌جاشده را دارند و به ندرت در XX, DSD دارای ساختار بیضه به تنهایی دیده می‌شود (گاهی از مواقع ساختارهای تخمدانی یا به عبارتی «بیضه‌ای-تخمدانی ovotestis») در آن‌ها وجود دارد). چنین گنادهای «دیس ژنیکی» غالباً در معرض خطر گنادوبلاستوما هستند و هنگامی که این بافت وجود داشته باشد، در بسیاری از DSDها توصیه می‌شود که برداشت گناد (gonadectomy) پیشگیرانه انجام گیرد.

دوقلوزایی (Twining)

دوقلوزایی اغلب در انسان‌ها رخ می‌دهد اگرچه نرخ بروز دوقلوزایی در اوایل بارداری هنگامی که با اولتراسونوگرافی تشخیص داده می‌شود بیشتر از نرخ تولد دوقلوهاست و احتمالاً علت آن مرگ و میر و جذب یکی از آنها در تعدادی از حاملگی‌های دوقلو می‌باشد.. بروز کلی دوقلوزایی در انگلستان تقریباً یکی در ۸۰ مورد از تمام بارداری‌هاست به‌طوری که تقریباً یک نفر از ۴۰ نفر (در واقع ۲ نفر از ۸۰) از تمام افراد، یک قل

دارند (دوقلو هستند). با این وجود، نرخ دوقلوزایی خود به خودی در جمعیت‌های مختلف بسیار متفاوت است و تقریبا میزان ۱ در هر ۱۲۵ حاملگی در ژاپن تا میزان ۱ در ۲۲ حاملگی در نیجریه را شامل می‌شود.

دوقلوها می‌توانند همسان یا ناهمسان باشند که همان مونوزیگوت (MZ، یک تخمی) یا دی‌زیگوت (DZ، دو تخمی) است؛ بسته به این‌که آنها از یک لقاح منفرد یا از دو لقاح جداگانه منشاء گرفته باشند (جدول ۱۱-۹). مقایسه میزان بروز بیماری در دوقلوهای یک تخمی و دو تخمی که جدا از هم و یا آنهایی که با هم پرورش‌یافته‌اند می‌تواند اطلاعاتی را دربارهٔ سهم نسبی ژنتیک و محیط در ایجاد تعداد زیادی از بیماری‌های شایع دوران بزرگسالی ارائه دهد. از جمله سرطان دیابت سلامت روان و رفتار

دوقلوهای یک زیگوتی

در تمام جمعیت‌های مطالعه شده، دوقلوزایی تک زیگوتی (MZ) در حدود یک در ۳۰۰ تولد رخ می‌دهد. دوقلوهای MZ از یک تخمک منفرد منشاء می‌گیرند که با یک اسپرم منفرد لقاح‌یافته است. وقوع یک تفکیک بسیار زودهنگام در سلولهای تخم (زیگوت) قبل از جدا شدن سلول‌هایی که کوریون را می‌سازند منجر به ایجاد دوقلوهای دو کوریونی می‌شود. تفکیک در طی مرحلهٔ بلاستوسیست از روزهای سوم تا هفتم منجر به تولید دوقلوهای »مونوکوریونیک دی‌آمنیوتیک« می‌شود. تقسیم بعد از هفته اول منجر به تولید دوقلوهای مونوآمینوتیک می‌شود. با این وجود، علت یا علل این‌که اساساً چرا دوقلوزایی تک زیگوتی در انسان‌ها رخ می‌دهد روشن نیست. به‌عنوان یک رویداد، میزان بروز در نوزادان متولد شده به‌وسیلهٔ باروری در شرایط آزمایشگاهی[1] (IVF) ۵-۲ برابر افزایش می‌یابد. موارد نادری از دوقلوزایی یک‌تخمی خانوادگی وجود دارد که می‌توانند به‌وسیلهٔ پدر یا مادر منتقل شوند که یک نقص تک ژنی باعث افزایش استعداد دوقلوزایی می‌شود

قائدتا دوقلوهایی تک زیگوتی باید از نظر ژنتیکی یکسان در نظر گرفته شوند و البته این موضوع اصولاً درست است. با این وجود گاهی اوقات آنها می‌توانند به‌خاطر نقص‌های ساختاری هنگام تولد که ممکن است مربوط به خود فرآیند دوقلوزایی باشد، متفاوت باشند به‌ویژه آن دسته از ناهنجاری‌هایی که خط میانی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. احتمالاً خطر ناهنجاری‌های مادرزادی در دوقلوهای تک زیگوتی ۳-۲ برابر افزایش دارد (۱۰-۵% تمام دوقلوهای تک زیگوتی). اختلاف در صفات تک‌ژنی یا ناهنجاری‌های کروموزومی ممکن است به‌ترتیب به‌دلیل جهش سوماتیکی پس از تشکیل تخم (post zygotic) یا عدم تفکیک صحیح کروموزومی باشد. یک مثال از علت دوم (non disjunction) وقوع کمیاب دوقلوی تک زیگوتی با جنس متفاوت است (یکی 46,XY و دیگری 45,X) به طرز عجیبی دوقلوهای مؤنث تک زیگوتی می‌توانند تفاوت کاملاً چشمگیری را در غیرفعال‌سازی کروموزوم X نشان دهند. چندین مطالعه در مورد دوقلوهای تک زیگوتی مؤنث وجود دارد که تنها یکی از دو نفر به یک بیماری مغلوب وابسته به X از قبیل DMD یا هموفیلی A مبتلا شده است. در این موارد نادر، هر دوی دوقلوها جهش را دارند و هر دو غیرفعال‌سازی غیرتصادفی X را در جهات مخالف نشان می‌دهند به طور معمول دوقلوهای تک زیگوتی، ابزار تحقیقاتی ایده آلی را برای مطالعه تاثیرات ژنتیکی در مقابل تأثیرات محیطی فراهم کرده‌اند. در یک مطالعهٔ جدید در ۴۰ جفت از دوقلوهای تک زیگوتی، ژنتیک دانان سطوح دو تغییر اپی‌ژنتیکی یعنی متیلاسیون DNA و استیلاسیون هیستون را بررسی کردند. دو سوم از جفت‌های دوقلو ذاتاً پروفایل‌های یکسانی داشتند اما تفاوت‌های قابل توجهی در یک سوم باقیمانده مشاهده شد. این تفاوت‌ها عمدتاً در ارتباط با سن دوقلوها، مدت زمانی که جدا از هم زندگی کرده بودند و تفاوت‌هایی در شرح حال‌های پزشکی آنها بود که یک اثر تجمعی را روی مدیفیکاسیون (تغییر) DNA در طول زمان پیشنهاد می‌کند. این موضوع همچنین پیشنهاد می‌کند که رابطهٔ علت و معلولی احتمالی بین مدیفیکاسیون(تغییرات) اپی‌ژنتیکی و استعداد ابتلا به بیماری وجود دارد.

تفکیک دیر هنگام پس از روز ۱۴ بعد از لقاح می‌تواند منجر به دوقلوهای به‌هم چسبیده شود. این پدیده در حدود یک در هر ۱۰۰۰۰۰ حاملگی یا تقریباً یکی در هر ۴۰۰ تولد دوقلوهای تک زیگوتی رخ می‌دهد. دوقلوهای به‌هم چسبیده گاهی اوقات به یاد »چانگ« و »اِنگ« به‌نام سیامی‌ها (تایلندی) خوانده می‌شوند که در ۱۸۱۱ در تایلند به‌دنیا آمدند و سپس به سیام مشهور شدند که از ناحیهٔ فوقانی شکم به‌هم متصل بودند. چانگ و اِنگ زندگی موفقی را از راه به نمایش گذاشتن خودشان در نمایش‌های مسافرتی در آمریکا ساختند و در همان جا زندگی و ازدواج کردند. آنها هر دو توانستند علی‌رغم این‌که به‌هم چسبیده بودند تعداد زیادی بچه داشته باشند تا این‌که سرانجام به فاصله چند ساعت از یکدیگر در سن ۶۱ سالگی فوت کردند.

1- in-vitro fertilization

نسبت جنسی دوقلوهای به‌هم چسبیده به‌طرز آشکاری نابرابر بوده و در ۷۵ درصد موارد جنسیت مونث است. واقعه ی تفکیک دوقلوهای منوزیگوت هرچه دیرتر رخ دهد نسبت جنسیتی به نفع مونث شدن خواهد بود و مطالعات غیرفعال‌سازی کروموزوم X نیز پیشنهاد می‌کند که دوقلوزایی تک زیگوتی همزمان با غیرفعال‌سازی کروموزوم X اتفاق می‌افتد؛ پدیده‌ای که البته محدود به زیگوت‌های ماده می‌شود.

دوقلوهای دو زیگوتی

دوقلوهای دوزیگوتی از لقاح دو تخمک با دو اسپرم ایجاد می‌شوند و از نظر ژنتیکی شباهت آنها مانند شباهت خواهر و برادرها به همدیگر است و به طور میانگین ۵۰% از ژن‌های یکسان با هر والد را به ارث برده‌اند. بنابراین گاهی اوقات آنها را دوقلوهای برادری[1] می‌خوانند. دوقلوهای دوتخمی دی‌کوریونیک و دی‌آمنیوتیک هستند و اگر لانه گزینی در مکان‌های مجاور هم اتفاق بیفتد دو قلوهای دو زیگوتی می‌توانند دارای یک جفت منفرد به هم چسبیده باشند. نرخ بروز در جمعت‌های گوناگون متغیر بوده و تقریبا ۱ در هر ۱۰۰ زایمان در جمعیت‌های کارائیبی آفریقایی، تا ۱ در هر ۵۰۰ زایمان در آسیا و ژاپن متفاوت است. در بین سفیدپوستان اروپای غربی نرخ بروز، تقریباً ۱ در هر ۱۲۰ زایمان است و مشاهده شده که به دو دلیل شهرنشینی و قحطی این مقدار کاهش‌یافته، اما افزایش مقدار نور فصلی باعث افزایش میزان بروز این تولدها (برای مثال در اسکاندیناوی شمالی در طول تابستان) می‌شود. عوامل مستعد کننده دوقلوزایی عبارتند از: سن بالای مادر، یک سابقهٔ خانوادگی مثبت (به علت افزایش ارثی سطوح هورمون محرک فولیکولی) و استفاده از داروهای القاءکننده تخمک‌گذاری مثل کلومیفن[2].

تعیین نوع دوقلوزایی

تعیین نوع دوقلوزایی (زیگوسیتی) با بررسی جفت و قسمت‌های خارج جنینی و همچنین آنالیز سیستم‌های چندشکلی مثل گروه‌های خونی و آنتی ژن‌های لکوسیت انسانی و دیگر مارکرهای بیوشیمیایی انجام می‌شود امروزه با استفاده از نشان‌گرهای مولکولی (DNA) بسیار پلی مورفیک و پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) نوع دوقلوها را با اطمینان بالاتری معین می‌کنند.

1- Fraternal
2- clomiphene

مفاهیم بنیادی

۱-اولین مراحل موفقیت آمیز با برنامه ریزی مجدد فراگیر اپی ژنتیک در جنین مشخص می‌شود(یعنی اصطلاح ژنوم‌های پدری و مادری از طریق وضعیت متیلاسیون برای کنترل و تسهیل بیان ژن)

۲- به طور کلی توسعه از زیگوت تا انسان کامل در معرض طیف گسترده‌ای از تاثیرات (چه ژنتیکی چه غیر ژنتیکی) است که بسیاری از آنها هنوز روشن نشده است

۳- خانواده‌های ژنی مربوط به تکوین که اولین بار در درزوفیلا و موش‌ها شناسایی شدند، نقش‌های مهمی در ریخت‌زایی انسان بازی می‌کنند. اینها عبارتند از ژن‌های تعیین قطبیت قطعه، ژن‌های حاوی هومئوباکس (HOX) و ژن‌های حاوی PAX (Paired Box). تعداد زیادی از این ژن‌ها به‌عنوان فاکتورهای رونویسی عمل نموده و فرآیندهای پی‌درپی تکوینی را تنظیم می‌کنند. ژن‌های دیگر در پیام‌رسانی سلولی اهمیت دارند. جهش در این ژن‌ها سبب ایجاد چندین نوع بدشکلی و سندرم‌های بدشکلی متعدد می‌شود.

۴- امروزه مشخص شده که چند نوع سندرم به خوبی شناخته شده، با مسیرهای سیگنالی تکوینی(مانندSonic TGF-B و Notch-delta hedgehog) مرتبط می‌باشند

۵- هم جهتی و ارتباط فضایی یک ژن تکاملی و ارتباط با تقویت کننده یا سرکوب کننده آن، کلیدی برای فرآیندهای طبیعی رشد، به ویژه در اندام است.

۶. برای رشد طبیعی، مجموعه کروموزوم هاپلوئید باید از هر یک از والدین به ارث برده شود. مکمل دیپلوئید پدری در صورت عدم مشارکت مادری منجر به مول کامل هیداتیدیفورم و در صورت وجود سهم مادری هاپلوئید در تریپلوئیدی با مول هیداتیدیفورم ناقص می‌شود.

۷. ژن رمزگذاری کننده عامل تعیین کننده بیضه در کروموزوم Y، معروف به SRY، باعث تبدیل گنادهای تمایز نیافته به بیضه می‌گردد. این، به نوبه خود، مجموعه‌ای از رویدادها منجر به تکوین مذکر مردان و مهار تکوین گنادی مونث می‌شود. بدون بیان SRY تکوین جنسیت روین انسان به صورت اولیه مونث می‌باشد.

۸. در زنان در جنین زایی اولیه یکی از کروموزوم‌های X در هر سلول غیرفعال می‌شود. X غیر فعال می‌تواند منشا کروموزوم X مادری یا پدری داشته باشد. پس از آن، در تمام سلولهای دختر کروموزوم X مشابه غیرفعال می‌شود. این فرآیند غیرفعال سازی X، همچنین به عنوان لیونیزاسیون شناخته می‌شود، حضور جسم Barr را در هسته‌های جنس مونث را توضیح می‌دهد و به جبران دوز(مقداری) محصولات ژن‌های واقع بر کروموزوم X در مردان و زنان می‌انجامد.

۹. دوقلوها می‌توانند تک زیگوتی (یکسان) یا دو زیگوتی (برادرانه) باشند. دوقلوهای تک زایشی از یک زیگوت منشأ می‌گیرند که در ۲ هفته اول پس از لقاح به دو قسمت تقسیم می‌شود. دوقلوهای تک زیگوتی از نظر ژنتیکی یکسان هستند. دوقلوهای دو زیگوتی از دو سلول تخم جداگانه سرچشمه می‌گیرند و از نظر ژنتیکی شبیه خواهر برادرها هستند.

سناریوی بالینی ۱

یک دختر ۳ ساله با «پلی داکتیلی در دست و پاها» و اطلاعات بسیار کمی دیگر به شـــما ارجاع داده می‌شـــود. والدین که گفته می‌شود تحـــت تاثیر قرار نگرفته اند و مبتلا نمی‌باشـــند، قصد دارند خانواده خود را گســـترش دهند و خواهان دریافـــت اطلاعات خطر ژنتیکی می‌باشند.

تمرین: برای ارائه اطلاعات دقیق خطر ژنتیکی، به تشـــخیص دقیق نیـــاز دارید. چه اطلاعات بالینی دیگری را برای کمک به شـــما در دستیابی به تشخیص بررسی می‌کنید؟

سناریوی بالینی ۲

نوزادی با اندام تناســـلی مبهم متولد می‌شود. یک فالوس (phallus) کوچک با ویژگی‌های هیپوســـپادیاس وجود دارد و هیچ بیضه‌ای در کیســـه بیضه ابتدایی یا کانال اینگوینـــال (Inguinal) قابل لمس نیست. نوزاد هنگام تولد وزن مناسبی دارد و از همه جهات طبیعی به نظر می‌رسد.

تمرین: طرح بررسی را شـــرح دهید و احتمالات تشخیصی را در نظر بگیرید.

فصل ۱۰

بیماری‌های شایع، ژنتیک چندعاملی و چند ژنی

بسیاری از اختلالات، خوشه‌بندی خانوادگی را نشان می‌دهند که با هیچ الگوی شناخته‌شده‌ای از توارث مندلی همخوانی ندارد. مثال‌ها شامل موارد متعددی از شایع‌ترین بدریختی‌های مادرزادی و بسیاری از بیماری‌های اکتسابی شایع می‌باشند (کادر ۱-۱۰). این عارضه‌ها یک گرایش خانوادگی معین را نشان می‌دهند اما میزان بروز در بستگان نزدیکِ افراد مبتلا بسیار کمتر از میزان بروز بیماری در خویشاوندان افرادی است که بیماری در آنها در اثر جهش ژن‌های منفرد دیده می‌شود. ژنتیک پزشکی معمولاً بر روی مطالعه‌ی ناهنجاری‌های تک‌ژنی و کروموزومی تک‌عاملی نادر متمرکز می‌شود. بیماری‌هایی نظیر دیابت شیرین، سرطان، بیماری قلبی-عروقی و شریان کرونری، سلامت ذهنی و ناهنجاری‌های تحلیل‌برنده‌ی عصبی مسئول قسمت اعظم بیماری زایی و مرگ و میر در کشورهای توسعه‌یافته می‌باشند.

از آنجایی که احتمالاً عوامل بسیاری اعم از ژنتیکی و محیطی در ایجاد این ناهنجاری‌ها دخیلند، عموماً از آن‌ها بدین عنوان یاد می‌شود که توارث چندعاملی را نشان می‌دهند هر چند که گاهی از اوقات برخی از برخی دیگر مهم‌تر ظاهر می‌شوند (شکل ۱-۱۰). از یک سو بیماری‌هایی نظیر دیستروفی عضلانی دوشن قرار دارند؛ اصلیت این‌ها منحصراً ژنتیکی است و در سبب‌شناسی آن‌ها، محیط یا هیچ نقشی مستقیمی ندارد یا این نقش، اندکی دارد. در سوی دیگر بیماری‌های عفونی هستند که تقریباً به طور کامل ناشی از عوامل محیطی می‌باشند. در این بین، بیماری‌ها و ناهنجاری‌های شایعی نظیر دیابت شیرین، فشار خون بالا، بیماری شریان کرونری و مغزی-عروقی، اسکیزوفرنی، سرطان‌های شایع و ناهنجاری‌های مادرزادی ویژه‌ای هستند که در آن‌ها هر دو عامل ژنتیکی و محیطی دخالت دارند.

کادر ۱-۱۰ ناهنجاری‌هایی که توارث چندعاملی را نشان می‌دهند

بدریختی‌های مادرزادی

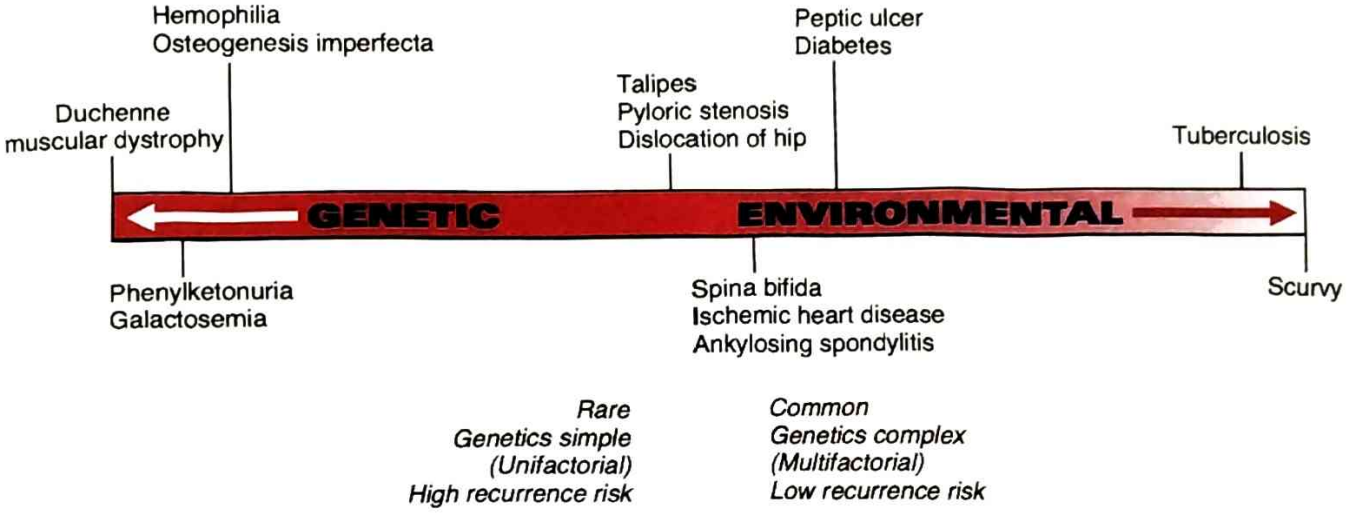
شکاف لب/کام
جابه‌جایی مادرزادی مفصل ران
نواقص مادرزادی قلب
نواقص لوله عصبی
تنگی باب‌المعده

بیماری‌های اکتسابی دوران کودکی و بزرگسالی

آسم
اوتیسم
دیابت شیرین
صرع
گلوکوم (آب‌سیاه)
فشار خون بالا
بیماری روده التهابی (بیماری کرون و کولیت اولسراتیو)
بیماری قلبی ایسکمی
سکته ایسکمی
ناهنجاری دوقطبی
اسکلروز چندگانه
بیماری پارکینسون
پسوریازیس
آرتریت روماتوئید
اسکیزوفرنی

انواع و مکانیسم‌های حساسیت ژنتیکی

استعداد ژنتیکی برای یک بیماری خاص می‌تواند به واسطه‌ی توارث تک‌ژنی یک محصول ژنی ناهنجار دخیل در یک مسیر متابولیکی ویژه رخ دهد؛ نظیر آنچه که در بیماری



شکل ۱-۱۰ برخی از بیماری‌های انسانی در طیف وسیعی از بیماری‌هایی که کاملا ژنتیکی هستند تا بیماری‌هایی که عمدتا محیطی هستند نشان داده شده است.

شریان کرونری زودرس ناشی از هایپرکلسترولمی خانوادگی (FH) (فصل ۱۸) روی می‌دهد. در فردِ دارای جهش در ژن FH، حساسیت ژنتیکی شاخص اصلی ایجاد بیماری شریان کرونری است اما این می‌تواند با تغییر محیط (مانند کاهش کلسترول رژیم غذایی و اجتناب از سایر عوامل نظیر چاقی، بی‌تحرکی و استعمال دخانیات) تغییر پیدا کند.

توارث حساسیت تک‌ژنی لزوماً به ایجاد بیماری منتهی نمی‌شود. برای این بیماری‌ها، قرارگیری در معرض عوامل محیطی خاص، شاخص اصلی ایجاد بیماری خواهد بود (برای مثال استعمال دخانیات یا قرارگیری شغلی در معرض گرد و غبار در ایجاد امفیزم ریوی در فرد دارای α۱-آنتی‌تریپسین معیوب نقش دارد) (فصل ۱۹).

مکانیسم استعداد ژنتیکی در سایر مثال‌ها، وضوح کمتری دارد. این می‌تواند شامل توارث یک چندشکلی (پلی‌مورفیسم) تک‌ژنی (فصل ۵) باشد که به تفاوت‌هایی در استعداد ابتلا به یک بیماری می‌انجامد (برای مثال فعالیت استالدهید دهیدروژناز و الکلیسم). به علاوه اکنون چنین به نظر می‌رسد که چندشکلی‌های تک‌ژنی وراثتی، پاسخ به عوامل محیطی نامعین می‌باشند مانند آنتی‌ژن‌های کمپلکس سازگاری نسجی (HLA) اصلی و پیوستگی‌های بیماری خاص (فصل ۱۳) نظیر دیابت شیرین نوع ۱ و آرتریت روماتوئید. در نهایت استعداد ژنتیکی می‌تواند تفاوت در پاسخ به درمان‌های پزشکی را تعیین کند؛ مثال جالب آن وضعیت غیرفعال‌سازی ایزونیازید در درمان سل (فصل ۱۵) می‌باشد.

بسیاری از بیماری‌های شایع، پلی ژنی هستند و به واسطه واریانتهای ژن‌ها در لوکوس‌های مختلف تعیین می‌گردند و هر ژن دارای اثر افزایشی کم می‌باشد. اثر افزایشی ژنها به معنای اثر تجمعی آنها می‌باشد نه رابطه غالب یا مغلوبی که بین آنها وجود دارد. برای مثال اگر یک واریانت خطر بیماری قلبی کرونری را دو برابر کند افراد هتروزیگوت در قیاس با حاملین آلل کم خطر هموزیگوت دو برابر و هموزیگوت چهار برابر خطر افزایش یافته ابتلا به بیماری قلبی را دارند.

رویکردهای اثبات استعداد ژنتیکی به بیماری‌های شایع

محقق می‌تواند در تلاش برای درک ژنتیک یک بیماری خاص، به طرق متعددی با مسئله برخورد کند. این رویکردها می‌توانند شامل مقایسه‌ی شیوع و میزان بروز در گروه‌های جمعیتی گوناگون و اثرات مهاجرت باشند. مطالعات پیرامون گروه‌های مهاجر که از یک گروه جمعیتی با میزان بروز کم آن بیماری به گروهی با میزان بروز بالا مهاجرت می‌کنند (که در آن میزان بروز بیماری فوق در گروه مهاجر تا میزان بروز گروه جمعیتی جدید بالا می‌رود) پیشنهاد می‌کند که عوامل محیطی اهمیت بیشتری دارند. برعکس، حفظ میزان بروز کم بیماری مورد نظردر گروه مهاجر پیشنهاد خواهد کرد که عوامل ژنتیکی مهم‌تر هستند.

مطالعات خانوادگی و دوقلویی

استعداد ژنتیکی به یک بیماری می‌تواند با یافتن فراوانی بالاتر بیماری در خویشاوندان نسبت به جمعیت کلی پیشنهاد

گردد.تجمع بیماری در خانواده، نمی‌تواند استعداد ژنتیکی را ثابت کند زیرا خانواده‌ها یک محیط مشترک دارند. این مسئله تا حدی با مقایسه‌ی تفاوت فراوانی یک بیماری یا ناهنجاری بین جفت‌های دوقلوی دوتخمی (DZ) و یکسان یا تک‌تخمی (MZ) قابل حل است. در صورتیکه هر دو فرد مبتلا باشند یا هیچ یک مبتلا نباشند، سازگار[1] هستند. عبارت ناسازگار[2] در مواقعی استفاده می‌شود که فقط یکی از آن دو مبتلا باشند. هر دو نوع دوقلوها محیط زندگی یکسان دارند در حالیکه دوقلوهای یکسان اساساً ژنوتیپ‌های یکسان دارند (فصل ۹)، شباهت ژنتیکی دوقلوهای غیریکسان بیشتر از برادرها و خواهرها نیست. اگر یک بیماری کاملاً ژنتیکی باشد، آنگاه صرف نظر از وقایع نادری نظیر عدم تفکیک کروموزومی یا یک جهش جدید که در یکی از دو فرد رخ می‌دهد، هر دو عضو دوقلوهای یکسان به طور مشابه مبتلا خواهند شد. اگر یک بیماری کاملاً ناشی از عوامل محیطی باشد، آنگاه دوقلوهای یکسان و غیریکسان، نرخ هم خوانی مشابهی خواهند داشت.

اگر چه که تمامی دوقلوها گرایش به داشتن محیط یکسان دارند، احتمالاً این امکان برای دوقلوهای یکسان نسبت به دوقلوهای غیریکسان بیشتر است. بنابراین شباهت‌های موجود بین دوقلوهای یکسان می‌تواند محیط مشترکشان را به اندازه‌ی ژنتیک یکسانشان منعکس سازند. در یک مطالعه بر روی دوقلوهای یکسان که جدای از هم پرورش یافته بودند، داده‌ها به طور واضح نشان دادند که هر یک از آن‌ها از نظر قدی تفاوت مختصری داشتند اما وزن بدن‌شان تفاوت قابل ملاحظه‌ای داشت. این مشاهدات پیشنهاد می‌کنند که سهم وراثت در تعیین قد نسبت به تعیین وزن بدن بیشتر است.

شباهت بین اعضای خویشاوندان در مورد یک فنوتیپ خاص می‌تواند برای محاسبه‌ی توارث‌پذیری بیماری یا صفت مورد استفاده قرار گیرد. وراثت‌پذیری یک تخمین ریاضیاتی از سهم نسبی تنوع ژنتیکی و عوامل محیطی در تنوع صفت به دست می‌دهد. توارث‌پذیری (که غالباً با h2 مشخص می‌شود) نسبتی برای یک صفت است که توسط واریانس ژنتیکی تقسیم بر واریانس تام صفت در یک جمعیت معین حاصل می‌شود. واریانس کلی یک صفت ترکیبی از تنوع ژنتیکی و محیطی است. بهترین روش بررسی تنوع ژنتیکی با اندازه‌گیری تفاوت در هم خوانی بروز بیماری در دوقلوهای یکسان در مقایسه با دوقلوهای غیریکسان (که به طور متوسط دارای ۵۰% ژن مشترک هستند ولی همانند دوقلوهای یکسان محیط مشترک دارند) می‌باشد. در این محاسبه فرض می‌شود که متغیرهای محیطی برای جفت‌های دوقلوها، یکسان باشد و می‌تواند صدق هم نکند و برای دوقلوهای منوزیگوت یا تک تخمی (MZ) در مقابل دی زیگوت یا دو تخمی (DZ) تفاوت وجود داشته باشد. محاسبه دقیق‌تر از مقایسه‌ی جفت‌های دوقلوهایی که در ابتدای تولد از هم جدا شده‌اند به دست آید، اما این مطالعات برای اکثر بیماری‌ها امکان‌پذیر نیستند زیرا افراد کافی دارای این معیارها وجود ندارند. وقتی چنین مطالعاتی انجام یافتند، تخمین‌های قابل مقایسه‌ای را برای قیاس دوقلوی MZ در مقابل DZ بدست آمد. تخمین توارث‌پذیری برای برخی از بیماری‌های چندعاملی شایع در جدول ۱۰-۱ آورده شده‌اند.

میزان تجمع خانوادگی که توسط یک ناهنجاری چندعاملی نشان داده شده است، می‌تواند با اندازه‌گیری سهم خطر برای برادر خواهرهای افراد مبتلا در مقایسه با میزان بروز در جمعیت کلی تخمین زده شود. این سهم از خطر برای برادر خواهر به میزان بروز جمعیت با عنوان λs شناخته می‌شود. برای مثال، در دیابت شیرین نوع ۱ (که میزان بروز آن در جمعیت بریتانیا ۴% است و خطر برای برادر خواهرها ۶% بوده و λs برابر با ۱۵ است. λs برای دیابت نوع ۲ در اروپا در مقدار نسبتاً کمتر ۳/۵ برآورد شده است (۳۵% خطر برادر خواهری؛ ۱۰% خطر بروز بیماری در جمعیت عمومی).

مطالعات همراهی با چندشکلی (Polymorphism)

توالی‌یابی ژنوم انسان نشان داده است که تقریباً ۳ بیلیون جفت‌باز، در تمامی افراد ۹۹/۹ % یکسانند. این بدان معنا نیز است که افراد (به طور متوسط) ۰/۱ % تفاوت ژنتیکی از تمام افراد دیگر روی کره زمین دارند. و در میان آن ۰/۱ % این معما نهفته است که چرا برخی از افراد نسبت به افراد دیگر جمعیت، استعداد بیشتری برای ابتلا به یک بیماری دارند یا با احتمال بیشتری سالم می‌مانند. ژنوم انسان حاوی بیش از ۱۰ میلیون چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی (SNPها) است که در بیشتر از ۱% افراد وجود دارد و افزایش دانش راجع به تنوع ژنتیکی همراه با فن آوری تعیین ژنوتیپ SNP با توان عملیاتی بالا، انقلابی در توانایی ما برای شناسایی لوکوس‌های حساسیت به بیماری در مورد بسیاری از صفات و بیماری‌های شایع ایجاد کرده است.

1. concordant
2. discordant

جدول ۱-۱۰

صفت یا بیماری	مطالعه توارث‌پذیری دوقلوها/خانواده‌ها	Top GWAS SNPS	ALL COMMON SMPS
دیابت نوع ۱	۰٫۹	۰٫۶	۰٫۳
دیابت نوع ۲	۰٫۶–۰٫۳	۰٫۱–۰٫۰۵	
شاخص توده بدنی	۰٫۶–۰٫۴	۰٫۰۲–۰٫۰۱	۰٫۲
بیماری کرون	۰٫۸–۰٫۶	۰٫۱	۰٫۴
کولیت اولسترایتو	۰٫۵	۰٫۰۵	
اسکروز چندگانه	۰٫۸–۰٫۳	۰٫۱	
اسپوندیلیت انکلیزیون	>۰٫۹	۰٫۲۱	
ارتریت روماتوئید	۰٫۶		
اسکیزوفرنی	۰٫۸–۰٫۷	۰٫۰۱	۰٫۳
بیماری دو قطبی	۰٫۷–۰٫۶	۰٫۰۲	۰٫۴
سرطان پستان	۰٫۳	۰٫۰۸	
فاکتور ون ویلبرند	۰٫۷۵–۰٫۶۶	۰٫۱۳	۰٫۲
قد	۰٫۸	۰٫۱	۰٫۵
تراکم مواد معدنی	۰٫۸–۰٫۶	۰٫۰۵	
استخوان			
فواصل QT	۰٫۶–۰٫۳۷	۰٫۰۷	۰٫۲
کلسترول HDL	۰٫۵	۰٫۱	
شمارش پلاکت	۰٫۸	۰٫۱–۰٫۰۵	

مطالعات گسترده همراهی ژنومی (GWAS) بر اساس سیگنالهای شناخته شده همراهی با یک صفت که (درهعنوان شده) یا با استفاده از واریانتهای شایع بدون مقدار حد آستانه p که (bعنوان شده است) می‌باشد

BMI محاسبه توده بدنی، HDL:لیپوپروتئین با وزن بالا و SNP پلی مرفیسم تک نوکلئوتیدی می‌باشد.

امکان شناسایی اینکه آیا واریانت‌های خاصی در افراد مبتلا به یک بیماری ویژه نسبت به کل جمعیت بیشتراست وجود دارد و آن را تحت عنوان همراهی[1] می‌نامند. اگر چه یک همراهی چندشکلی (پلی مرف) می‌تواند پیشنهاد کند که واریانت وراثتی در سبب‌شناسی یک ناهنجاری خاص دخیل است (نظیر اثبات پیوستگی‌های HLA در پاسخ ایمنی در ناهنجاری‌های خودایمن (فصل ۱۳)) این فقط می‌تواند منعکس‌کننده‌ی آن باشد که یک ژن نزدیک به آن واریانت و در عدم تعادل پیوستگی با آن باشد (فصل ۷) و در ایجاد ناهنجاری فوق نقش دارد.

1. association

توارث چندژنی و توزیع نرمال

مفهوم توارث چندژنی – اساسِ ژنتیک کمّی – نخست توسط رونالد فیشر[2] در سال ۱۹۱۸ پیشنهاد گردید و مثال کلاسیک پلی ژنی مقادیر متغیر قد انسان‌ها بود. نتیجه، ایجاد منحنی نرمال توزیع طبیعی برای صفتی است که توسط ژن‌های بسیار (با عنوان چندژن‌ها[3]) کنترل می‌شود که هر یک از آن ژنها اثر افزایشی دارند. افرادی که در دو انتهای منحنی توزیع طبیعی قرار دارند ممکن است از لحاظ بالینی مورد توجه قرار گیرند (برای مثال آن‌هایی که بلند قدی یا کوتاه قدی ناشناخته دارند).

2. Ronald Fisher
3. polygenes

کادر ۲-۱۰ صفات انسانی که یک توزیع طبیعی پیوسته نشان می‌دهند

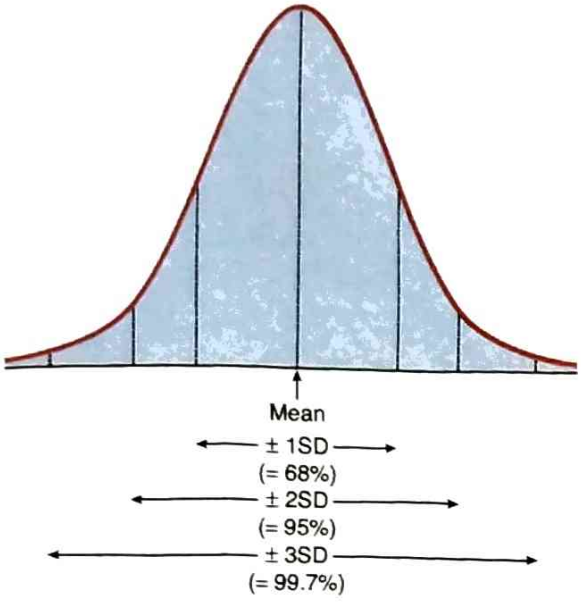
فشارخون
خطوط سرانگشتان (شمارش خطوط)
محیط پیرامون سر
قد
هوش
شاخص توده بدنی (BMI)

چندین صفت انسانی (کادر ۲-۱۰) یک توزیع پیوسته را در جمعیت کلی نشان می‌دهند که دقیقاً مشابه با یک منحنی توزیع نرمال است. این توزیع به شکل یک منحنی زنگوله‌ای متقارن است که به طور برابر در اطراف یک میانگین توزیع می‌شود. فاصله این توزیع در اطراف میانگین، با انحراف معیار مشخص می‌شود. تقریباً ۶۸%، ۹۵% و ۹۹/۷% مشاهدات، در نقطه‌ی بین میانگین و به ترتیب به اضافه یا منهای یک، دو یا سه انحراف معیار قرار می‌گیرند.

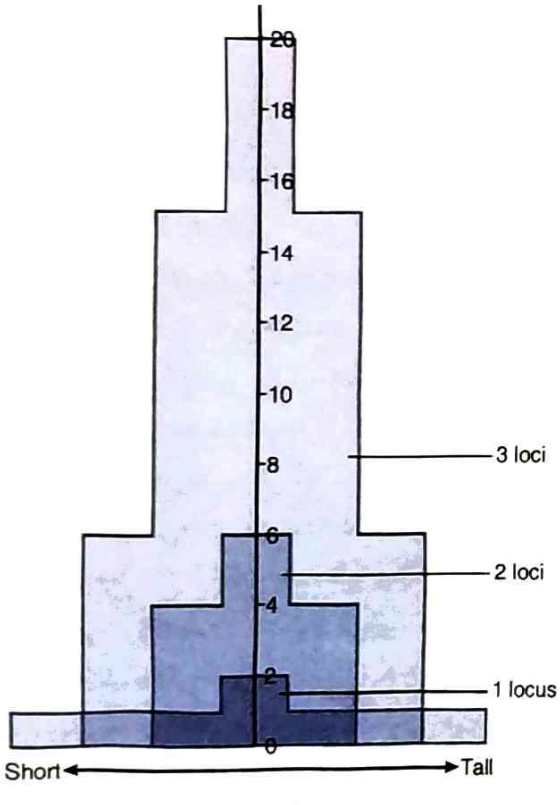
می‌توان نشان داد که یک فنوتیپ با توزیع نرمال در جمعیت کلی به وسیله‌ی توارث چندژنی با دخالت عمل ژن‌های بسیار در لوکوس‌های مختلف به وجود می‌آید که هر یک از آن‌ها اثر افزایشی یکسانی را اِعمال می‌کنند. این امر با ملاحظه‌ی صفتی نظیر قد، ثابت می‌شود. اگر قد توسط دو آلل با فراوانی برابر ایجاد شود- "a" (بلند) و "b" (کوتاه) در یک لکوس باشد، پس نتیجه‌ی آن یک فنوتیپ ناپیوسته در سه گروه با نسبت ۱ (بلند- aa) به ۲ (متوسط- ab/ba) به ۱ (کوتاه- bb) خواهد شد. اگر همان صفت قرار باشد توسط دو آلل در هر یک از دو لوکوس برهمکنش‌کننده به طریقه‌ی افزایشی ساده تعیین شود، توزیع فنوتیپی پنج گروه را با نسبت ۱ (۴ ژن بلند) به ۴ (۳ بلند + ۱ کوتاه) به ۶ (۲ بلند + ۲ کوتاه) به ۴ (۱ بلند + ۳ کوتاه) به ۱ (۴ کوتاه) خواهیم داشت. نسبت فنوتیپی برای یک سیستم با سه لوکوس دوآللی، ۱-۶-۱۵-۲۰-۱۵-۶-۱ است (شکل ۳-۱۰).

می‌توان دید که با افزایش تعداد لوکوس‌ها، توزیع نیز به طور فزاینده‌ای مشابه یک منحنی نرمال خواهد شد و در نتیجه این مفهوم به اثبات می‌رسد که مشخصاتی نظیر قد توسط اثر افزایشی ژن‌های بسیار، در لوکوس‌های مختلف تعیین می‌گردد. اکنون پیش‌بینی از روی این مدل با داده‌های تجربی به اثبات رسیده است (شکل ۴-۱۰). همبستگی[1] یک اندازه‌ی آماری

1. correlation

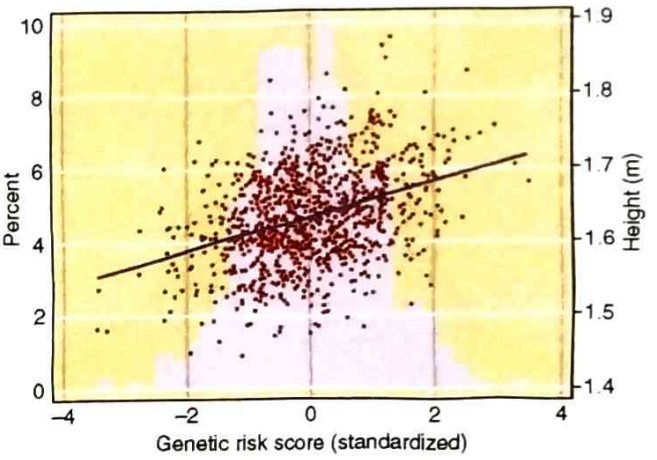


شکل ۲-۱۰: منحنی توزیع طبیعی (گاسین:Gaussian)



شکل ۳-۱۰: توزیع ژنوتیپ‌ها برای صفاتی مثل قد با یک، دو و سه لوکوس هر کدام با دو آلل با فراوانی یکسان.مقادیر هر کدام از ژنوتیپ‌ها را می‌توان از بازکردن دو جمله‌ای $(p+q)^{2n}$ که p=q=۲/۱ و n برابر با تعداد لوکوس‌ها می‌باشد، به دست آورد.

از درجه‌ی شباهت یا ارتباط بین دو پارامتر است. خویشاوندان درجه یک به طور متوسط ۵۰% اشتراک ژنی دارند (جدول ۱-۱۰ را ملاحظه کنید). بنابراین اگر قد، چندژنی محسوب شود، همبستگی بین خویشاوندان درجه یک باید ۰/۵ باشد. مطالعات



شکل ۴-۱۰: اثر ترکیبی ۶۹۷ واریانت شایع که حدود ۲۰% از توارث‌پذیری مشاهده شده برای قد در رابطه با تفاوت قد را در جمعیت ۱۰۰۰ نفری از زنان توضیح می‌دهد. نمودار پراکنده، قد میانگین افراد حامل میزان خطر برای ژن‌های قد را نشان می‌دهد و هیستوگرام درصد افراد حاصل آن امتیاز خطر را به تصویر می‌کشد.میزان خطر به گونه ایی استاندارد سازی شده که میانگین صفر و انحراف معیار یک داشته باشد. در میانگین قد، اختلاف یک و نیم سانتی‌متری بین افراد دارای کمترین میزان قد با افراد دارای بیشترین واریانت افزایشی قد وجود دارد.

متعددی نشان داده‌اند که همبستگی برادر خواهری برای قد، در حقیقت نزدیک به ۰/۵ است.

در حقیقت، ویژگی‌های انسانی نظیر قد و هوش نیز تحت تأثیر محیط و احتمالاً ژن‌هایی هستند که افزایشی نمی‌باشند از این حیث که آن‌ها یک اثر غالب را اِعمال می‌کنند. این عوامل احتمالاً دلیل گرایش مشاهده‌شده در زاده‌ها برای نشان‌دادن برگشت به میانه[1] می‌باشند. این موضوع توسط والدین بلندقد یا باهوش (این دو ویژگی، مستقل هستند) که فرزندانی با میانگین قد یا هوش نسبتاً کمتر از مقدار متوسط یا میانگین والدین دارند، اثبات می‌گردد. به همین ترتیب، والدینی که بسیار کوتاه‌قد یا کم‌هوش هستند گرایش به داشتن فرزندانی دارند که قد یا هوش متوسطشان کمتر از متوسط جمعیت عمومی است، اما بیشتر از مقدار متوسط والدین می‌باشند. اگر قرار بر آن باشد که یک صفت، توارث چندژنی حقیقی را بدون هیچ تأثیر خارجی نشان دهد، آنگاه مقادیردر زاده‌ها در طرفین میانگین مقادیر والدینی توزیع خواهند شد.

توارث چندعاملی - مدل استعداد/آستانه

برای بیماری‌هایی نظیر دیابت شیرین نوع ۱ (T1DM)، لوکوس‌های بسیاری در توزیع ژنتیکی دخیلند اما فنوتیپ یک توزیع پیوسته ندارد و وضعیت مورد نظر ممکن است وجود داشته باشد یا خیر. تئوری چندژنی برای توارث صفات کمّی یا پیوسته برای ناهنجاری‌های چندعاملی ناپیوسته نظیر T1DM یا شکاف لب بر اساس مدل استعداد/آستانه[2] توسط سوال رایت[3] در سال ۱۹۳۴ پیشنهاد گردید. تمامی عوامل تأثیرگذار بر ایجاد یک ناهنجاری چندعاملی (خواه ژنتیکی و خواه محیطی) به عنوان یک ماهیت منحصربه‌فرد تحت عنوان استعداددرنظر گرفته شوند. استعدادهای تمامی افراد جمعیت از متغیری پیوسته که هم در جمعیت عمومی و هم در بستگان افراد مبتلا توزیع نرمال دارد، نشان می‌دهد. به هر حال منحنی‌های این خویشاوندان به سمت راست جابه‌جا می‌شود و حد این جابه‌جایی با نزدیکی رابطه‌شان با فرد شاخص مبتلا ارتباط مستقیم دارد. این مسئله به افزایش بار ژنتیکی مشترک اشاره می‌کند (شکل ۵-۱۰).

این اهمیت دارد که مجدداً تأکید شود استعداد شامل تمامی عواملی است که در ایجاد بیماری دخیل است. با یک نظر ساده، استعداد زیان‌بار شامل ترکیبی از چندین ژن "بد" و عوامل محیطی مضر می‌باشد. این مدل از توارث در طی ۵ سال گذشته توسط صفات ناپیوسته‌ی چندعاملی متعدد از قبیل اسکیزوفرنی، T2DM، آرتریت روماتوئید، بیماری کرون و سرطان‌های گوناگون تأیید شده است.

پیامدهای مدل استعداد/آستانه

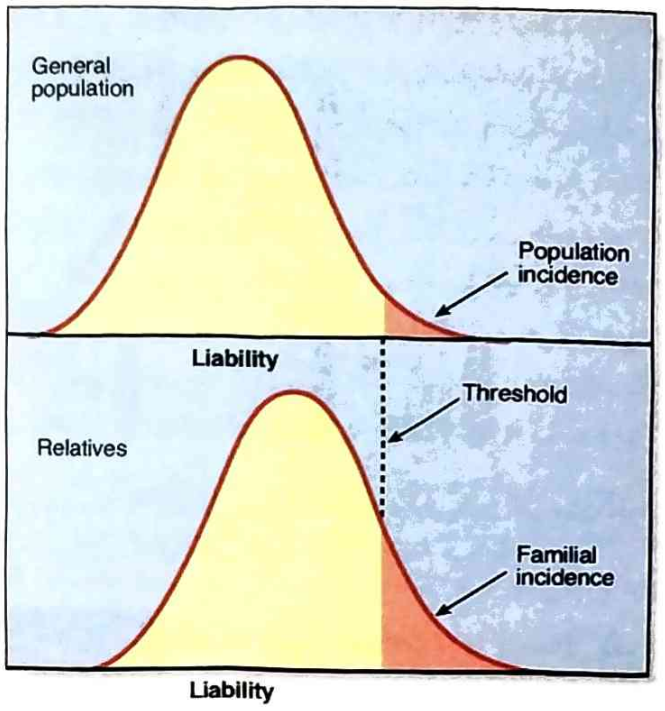
بخشی از جذابیت این مدل آن است که می‌تواند توضیح ساده‌ای را برای الگوهای مشاهده‌شده خطر خانوادگی در عارضه‌هایی نظیر شکاف لب/کام، تنگی پیلور(ضخیم شدن ماهیچه پیلور و مهار ورود غذا از معده به روده کوچک م) و اسپینا بیفیدا (شکاف مادرزادی مهره‌ها و بیرون زدگی نخاع م) فراهم سازد.

۱) بروز عارضه در میان بستگان اکثر بیمارانی که شدیداً مبتلا هستند بیشترین میزان را دارد که احتمالاً به خاطر بیشترین انحراف‌ها در طول منحنیِ استعداد می‌باشد. برای مثال در شکاف لب/کام در صورتی که بیمار، شکاف لب و کام دوطرفه داشته باشد نسبت بستگان درجه یک مبتلا (والدین، برادر خواهرها و زاده‌ها) ۶% است ولی در صورتیکه بیمار، شکاف لب یک‌جانبه داشته باشد، این نسبت تنها ۲% می‌باشد (شکل ۶-۱۰).

۲) خطر در میان بستگان نزدیک فرد بیمار، بیشترین است و

1. Regression o the mean

2. Liability/threshold model
3. Sewall Wright

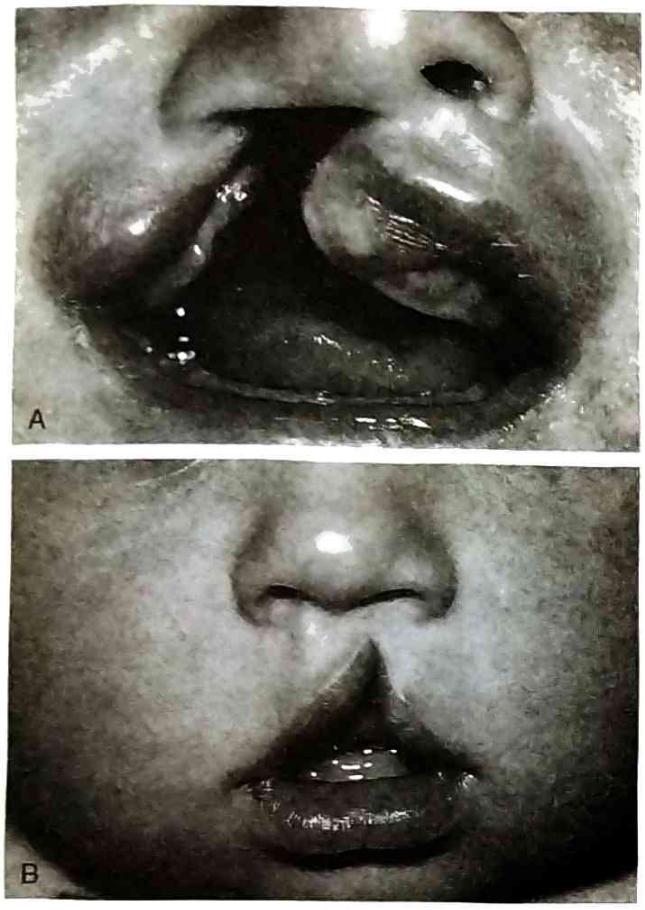


شکل ۵-۱۰: منحنی‌های فرضی استعداد در جمعیت عمومی و در بستگان، برای یک ناهنجاری وراثتی که زمینه ژنتیک آن، چند عاملی است.

در بستگان دورتر به سرعت کاهش می‌یابد. برای مثال در اسپاینا بیفیدا، خطر برای بستگان درجه یک، دو و سه بیمار شاخص، به ترتیب در حدود ۴%، ۱% و کمتر از ۰/۵% است.

۳) اگر بیش از یک خویشاوند نزدیک مبتلا وجود داشته باشد آنگاه خطر برای سایر خویشاوندان افزایش می‌یابد. در اسپاینا بیفیدا، اگر یک برادر یا خواهر مبتلا باشد، خطر برای برادر خواهر بعدی (اگر مادر پیش از بارداری از اسید فولیک استفاده نکرده باشد) تقریباً ۴% است؛ در صورتی که دو برادر یا خواهر مبتلا باشند، خطر برای برادر یا خواهر بعدی حدود ۱۰% خواهد بود.

۴) اگر عارضه‌ی مورد نظر در یک جنس شایع‌تر باشد، آنگاه خویشاوندان فرد مبتلا با جنسیتی که فراوانی ابتلای کمتری دارند، در معرض خطر بالاتر نسبت به بستگانی هستند که جنسیتی با فراوانی ابتلای بیشتر دارند. این مسئله با عارضه‌ی تنگی پیلور توضیح داده می‌شود. نسبت تنگی پیلور در مردان به زنان، ۵ به ۱ است. نسبت زاده‌های مبتلای بیمار مذکر، برای پسران ۵/۵ % و برای دختران ۲/۴ % می‌باشد در حالیکه خطر برای زاده‌های بیمار مؤنث، ۱۹/۴ % برای پسران و ۷/۳ % برای دختران است. توضیح احتمالی برای این تفاوت در خطرها، آن است که برای فرد مبتلای مؤنث، او باید در انتهای منحنی استعداد باشد به طوریکه بستگان نزدیک وی نیز استعداد بسیار بالایی را برای ایجاد آن



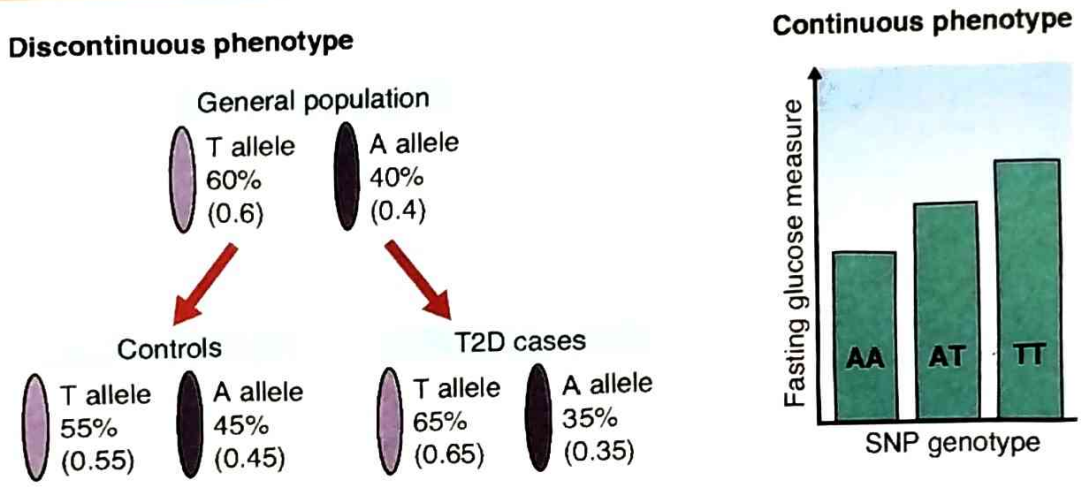
شکل ۶-۱۰: اشکال شدید شکاف لب/کام (A) و خفیف (B)

بیماری خواهند داشت. از آنجاییکه افراد مذکر نسبت به ایجاد این ناهنجاری استعداد بیشتری دارند صرف‌نظر از جنسیت والد مبتلا، خطر در زاده‌های مذکر نسبت به زاده‌های مؤنث بالاتر است.

۵) خطر رخداد مجدد برای بستگان درجه یک (یعنی برادر خواهرها و زاده‌ها) تقریباً برابر با جذر میزان بروز در جمعیت عمومی است. بنابراین اگر میزان بروز ۱ در ۱۰۰۰ نفر باشد، خطر برای برادرها و خواهرها و زاده‌ها برابر با حدود ۱ در ۳۲ یا ۳% خواهد بود.

شناسایی ژن‌های ایجادکننده‌ی ناهنجاری‌های چندعاملی

ناهنجاری‌های چندعاملی، شایع بوده و سهم اصلی را در بیماری زایی و مرگ و میر در انسان را در بر می‌گیرد. (فصل ۱). تلاش‌های جدی در طی سال‌های اخیر برای شناسایی ژن‌های سهیم در سبب‌شناسی این بیماری‌ها شکل گرفته‌اند. تمرکز مطالعات اولیه بر روش‌های مورد استفاده در بیماری تک‌ژنی نظیر آنالیز پیوستگی (فصل ۷) بود اما روش‌ها تا حد زیادی ناموفق بوده‌اند. در سال ۲۰۰۷، نتایج حاصل از نخستین مطالعات



شکل ۷-۱۰: تصویری از اصول آزمایش پیوستگی، به عنوان مثال با استفاده از دیابت و یک SNP.در این مطالعات تفاوت فراوانی‌های آللی میان گروه بیمار و کنترل در یک بیماری خاص و یا مقادیر میانگین صفت برای هر گروه ژنوتیپ (برای مثال میزان گلوکز ناشتا) مقایسه می‌شوند.

پیوستگی سرتاسرژنومی در مقیاس بزرگ منتشر شدند و انقلابی را در حوزه‌ی ژنتیک صفات پیچیده ایجاد کردند.

مطالعات پیوستگی (همراهی)

مطالعات پیوستگی با مقایسه‌ی فراوانی واریانت‌های خاص در بیماران مبتلا با فراوانی گروه کنترل (شاهد) انجام می‌شوند. این رویکرد غالباً به عنوان یک مطالعه‌ی مورد-کنترل[1] توصیف می‌گردد. اگر فراوانی در دو گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای داشته باشد، شواهدی دال بر پیوستگی فراهم می‌شوند. برای صفات کمّی، ارزش متوسط صفت برای هر گروه ژنوتیپی مقایسه شده و تفاوت‌های معنی‌دار دال بر وجود پیوستگی هستند (شکل ۷-۱۰).

کمپلکس سازگاری نسجی HLA چندشکل موجود بر روی کروموزوم ۶ (فصل ۹) تا حد زیادی مورد مطالعه قرار گرفته است. یکی از قدرتمندترین پیوستگی‌های HLA شناخته‌شده بین اسپوندیلیت آنکیلوزان (رماتیسم ستون فقرات که یک بیماری مفصلی پیشرونده مزمن و اتوایمن است که با التهاب و سفتی ستون فقرات همراه می‌باشد م) و آلل B۲۷ وجود دارد.این پیوستگی تقریباً در ۹۰% تمامی بیماران و تنها در ۵% کنترل‌ها دیده می‌شود. قدرت پیوستگی با نسبت احتمال ایجاد بیماری در افراد دارای آنتی‌ژن به احتمال ایجاد بیماری در افراد بدون آنتی‌ژن بیان می‌شود (جدول ۲-۱۰) که تحت عنوان نسبت احتمال[2] شناخته شده و به این موضوع اشاره دارد که بیماری در افراد دارای یک مارکر خاص نسبت به افراد بدون آن مارکر چقدر احتمال دارد که ایجاد شود. برای پیوستگی اسپوندیلیت

جدول ۲-۱۰ محاسبه نسبت احتمالات برای پیوستگی یک بیماری

	الل ۱	الل ۲
بیماران	A	b
کنترل ها	C	d
نسبت احتمالات	a/c/b/d=ad/bc	۰,۰۲-۰,۰۱

انکیلوزان-HLA، نسبت احتمال، ۱۷۱ است. اما برای اکثر مارکرهای مرتبط با بیماری چندعاملی، اختلاف فراوانی بین موارد و کنترل‌ها، اندک است و به نسبت احتمال تقریباً کم می‌انجامد (معمولاً بین ۱/۱ و ۱/۵).

اگر شواهد پیوستگی در دست باشند پیشنهاد می‌شود که آلل کدشده توسط این مارکر در ایجاد بیماری یا دخالت مستقیم داشته (یعنی واریانت حساسیت) یا مارکر فوق در عدم تعادل پیوستگی با یک واریانت مستعد کننده پیوسته در نزدیکی آن باشد. هنگام ملاحظه‌ی پیوستگی بیماری، مهم است به خاطر بسپاریم که شناسایی یک لوکوس مستعد کننده به معنای شناسایی ژن قطعی بیماری نیست. برای مثال هر چند که پیوستگی بین HLA B27 و اسپوندیلیت انکیلوزان یکی از قدرتمندترین پیوستگی‌های بیماری شناخته‌شده است، تنها ۱% کل افراد دارای HLA B27 اسپوندیلیت انکیلوزان را نشان می‌دهند در نتیجه بسیاری از عوامل دیگر - ژنتیکی و/یا محیطی باید در ایجاد این بیماری دخالت داشته باشند. پیش از سال ۲۰۰۶، مطالعات پیوستگی نخست توسط گزینش یک ناحیه‌ی ژنومی یا یک ژن کاندید انجام شد که ارتباط بیولوژیکی محتمل با بیماری مورد نظر داشته

1. Case-control
2. Odds ration

یا در یک ناحیه‌ی پیوستگی قرار داده شده بودند. یک یا تعداد بیشتری واریانت ژنتیکی از آن ژن یا ناحیه‌ی ژنومی انتخاب شده و موارد بیماری و کنترل‌ها تعیین ژنوتیپ شدند تا برای پیوستگی با بیماری مورد نظر تست شوند. بسیاری از مطالعاتی که شواهدی از پیوستگی با ژن‌های کاندید را نشان می‌دهند برای انواعی از بیماری‌ها و صفات منتشر گردیدند. اما در موارد متعددی، این پیوستگی‌ها در مطالعات مستقل تکرار نشدند و اعتبار بسیاری از پیوستگی‌های گزارش‌شده‌ی اولیه نامشخص باقی ماند. دلایل این عدم سازگاری عبارت بودند از: (۱) تعداد اندک نمونه، (۲) تأیید آماری ضعیف، (۳) احتمال اولیه ناچیز برای هر یک از چند واریانت انتخاب‌شده‌ای که پیوستگی حقیقی با بیماری داشتند. تمامی این ویژگی‌ها شانس پیوستگی‌های مثبت-کاذب را بالا می‌بردند. به علاوه معلوم شد که پیوستگی‌های مثبت-کاذب به سبب طبقه‌بندی جمعیتی ایجاد می‌شوند که جمعیت در آن حاوی زیرگروه‌هایی با اجداد مختلف بوده و بیماری مورد نظر و آلل آن در یک زیر گروه مشترک می‌باشند. یک مثال معروف در مطالعه‌ای توسط لاندر[1] و شورک[2] گزارش شد. در این مطالعه که بر روی جمعیت سان فرانسیسکو صورت گرفت، نشان داده شد که HLA-A1 با توانایی غذا خوردن با کمک چوب پیوستگی دارد. این پیوستگی به سادگی توسط این حقیقت توضیح داده می‌شود که HLA-A1 در میان چینی‌ها نسبت به اروپایی‌ها فراوان‌تر است!

رویکرد ژن کاندیدا در تعداد زیادی پیوستگی تکرار شده به‌طور وسیع انجام شده است. دو پیشرفت مهم، امکان گذر از این رویکرد و حرکت به سمت رویکرد سرتاسر ژنومی را درمطالعات پیوستگی فراهم ساختند: پیشرفت نخست، توسعه‌ی تکنولوژی ریزآرایه برای تعیین ژنوتیپ سریع و ارزان صدها هزار SNP در هزاران نفر و دومین پیشرفت، ایجاد کاتالوگ مرجع SNPها و عدم تعادل پیوستگی و تقشه هاپلوتایپ بین‌المللی (HapMap) می‌باشد.

پروژه HapMap (www.1000genomes.org یا ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/hapmap)

هر چند که برآورد می‌گردد متجاوز از ۱۰ میلیون SNP در ژنوم انسان وجود داشته باشد، SNPهای بسیاری در عدم تعادل پیوستگی (فصل ۷) هستند و بدین ترتیب با هم به ارث می‌رسند. نواحی SNPهای پیوسته به هم تحت عنوان هاپلوتایپ[3] شناخته می‌شوند.در پروژه‌ی بین‌المللی HapMap شناسایی فراوانی SNPها و هاپلوتایپ‌ها در جمعیت‌های گوناگون انجام می‌شود و رایگان برای عموم در دسترس است.در این پروژه ژنوتیپ بیش از ۳ میلیون SNP را در ۲۷۰ نمونه‌ی به دست‌آمده از اروپا، شرق آسیا و غرب آفریقا تعیین شد.

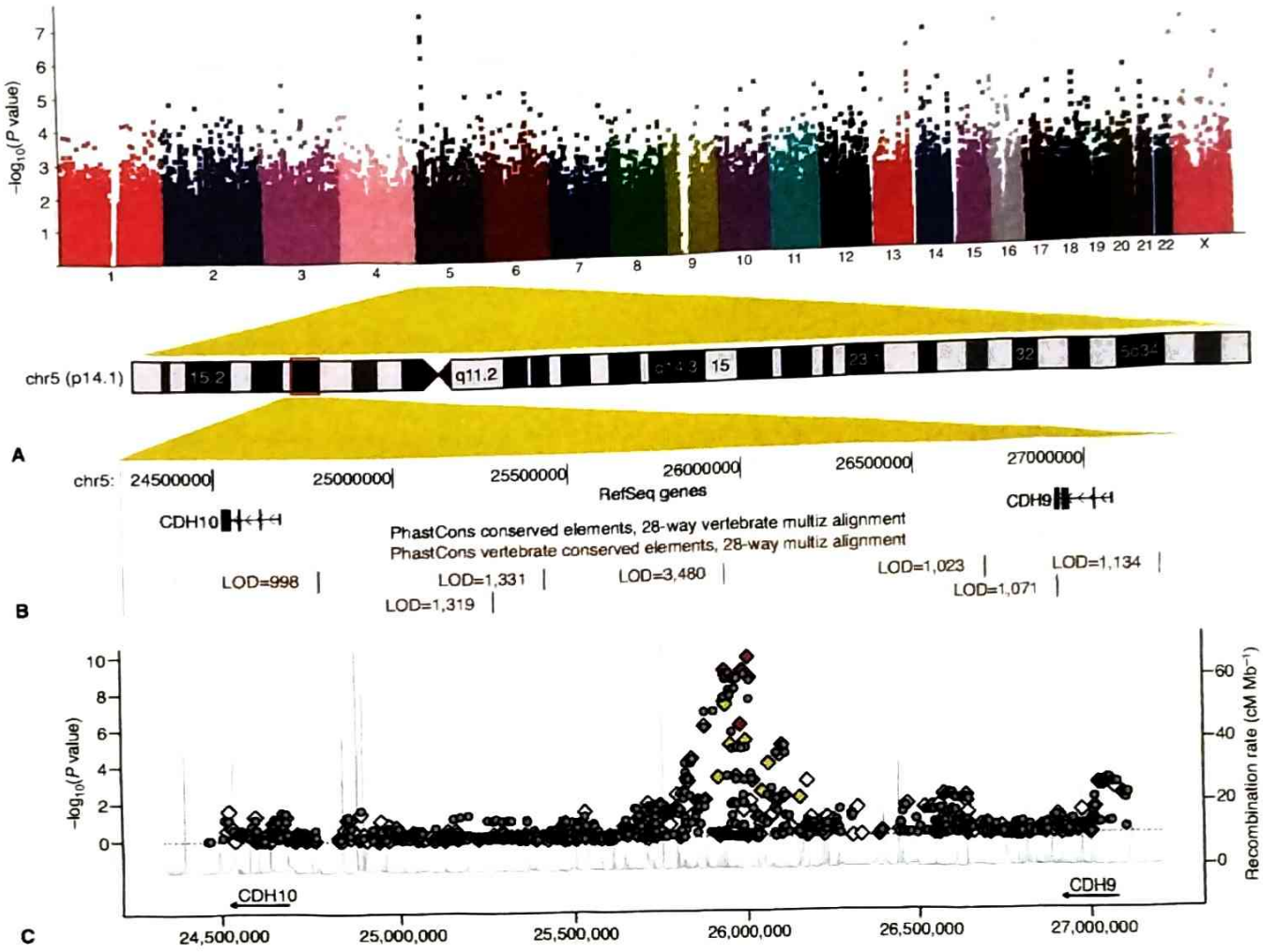
مطالعات پیوستگی سرتاسرژنومی

محققان در مطالعات پیوستگی سرتاسرژنومی[4] (GWA)، واریانت‌های موجود در کل ژنوم را به جای ملاحظه‌ی یک واریانت در یک زمان، با هم مقایسه می‌کنند. این روش جدید قدرتمند از سال ۲۰۰۶، توضیحی را در تعداد پیوستگی‌های تکرارشده بین SNPها و بیماری‌های شایع ارائه داد که در http://www.ebi.ac.uk/gwas/ کاتالوگ شده است. امروزه مطالعات GWA هزاران پیوستگی تکرارپذیر را با بیش از ۶۰۰ صفت یا بیماری شایع در بیش از ۳۵۰۰ مطالعه شناسایی کرده است. نتایج یک مطالعه‌ی GWA اوتیسم در شکل ۸-۱۰ نشان داده شده است. در یک مطالعه‌ی GWA معمول، ژنوتیپ ۵۰۰۰۰۰ تا یک میلیون SNP در هر فرد با استفاده از ریزآرایه ("SNP chip") تعیین شد.

یک مزیت واضح مطالعات GWA به روش ژن کاندید این است که آن‌ها "فارغ از فرضیه" هستند. هیچ فرض پیشینی راجع به ژن‌های احتمالی دخیل در بیماری موردنظر وجود ندارد و در نتیجه، پیوستگی‌ها از قبل معلوم نشده‌اند و بدین ترتیب بینش‌های جدیدی را در مورد مسیرهای بیولوژیکی فراهم ساخته و طرق جدیدی را برای پژوهش می‌گشاید.

ایجاد و توسعه‌ی معیارهای آماری جدید برای مطالعات GWA حائز اهمیت است. اگر بخواهیم یک تست آماری پیوستگی را انجام دهیم که فراوانی SNP را بین موارد و کنترل‌ها مقایسه کند، می‌توانیم ارزش P کمتر از ۰/۰۵ را چنین تفسیر کنیم که بعید است که صورت شانسی پیش آمده باشد. اما هنگام تست پیوستگی با افزایش تعداد SNPها، لازم است که آستانه‌ی ارزش P تغییر پیدا کند: ۱ آزمایش در ۲۰ تست می‌تواند دارای ارزش P کمتر از ۰/۰۵ باشد، تنها در اثر شانس ایجاد شده است. بر مبنای داده‌های HapMap در اروپا، تقریباً ۱ میلیونSNP شایع در ژنوم وجود دارند که مستقل از هم می‌باشند (یعنی در عدم تعادل بسیار پایین با تمام SNPهای دیگر هستند). از این رو، یک مطالعه‌ی GWA جامع از واریانت‌های شایع معادل با بررسی تقریباً ۱ میلیون فرضیه است. نتیجتاً $P=5\times10^{-8}$ در مطالعات GWA،

1. Lander
2. Schork
3. Haplotype
4. Genome-wide association

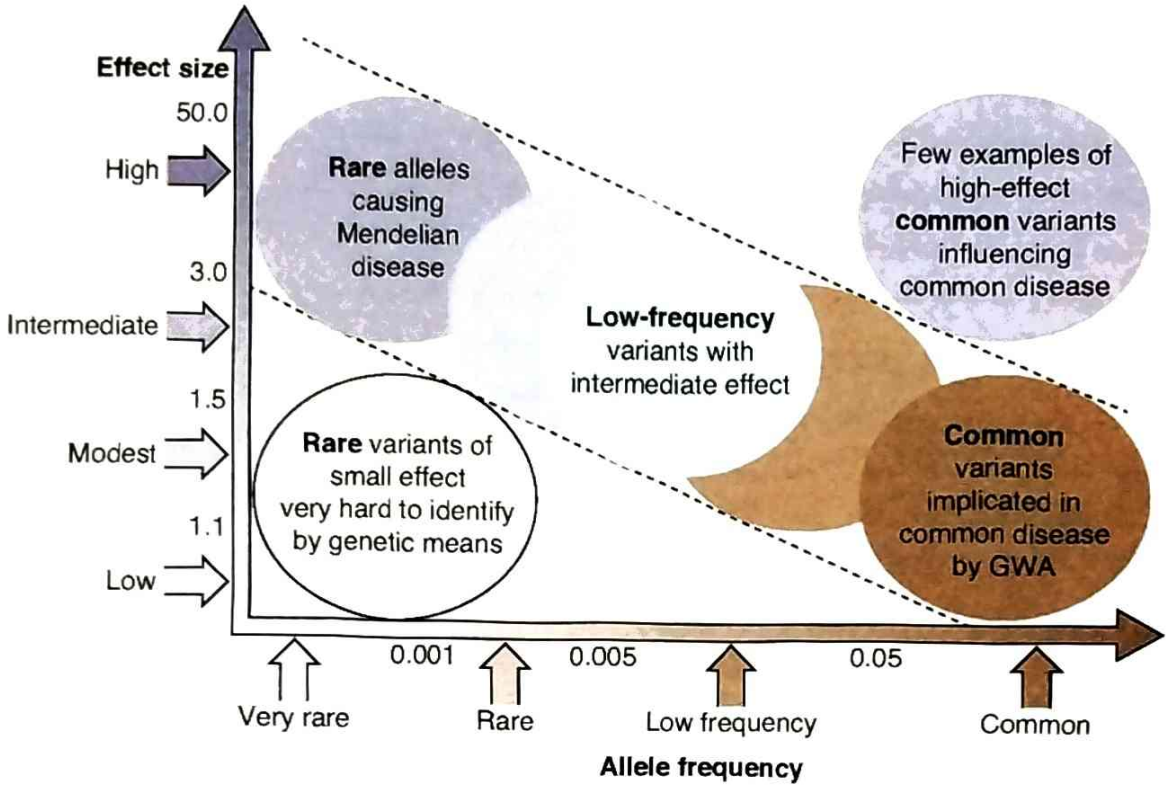


شکل ۸-۱۰: نتایج یک مطالعه پیوستگی ژنومی وسیع در مورد طیفی از بیماری‌های اوتیسم A طرح Manhattan (manhattan plot) بر اساس – log10 (P value یا ارزش P) در مقابل موقعیت ژنومی. هر نقطه از داده‌ها نشان دهنده پیوستگی بین یک پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) و اوتیسم است که SNPها بر طبق جایگاه شان در ژنوم مرتب می‌شوند و هر کروموزوم با رنگ متفاوتی مشخص شده است. هر چه موقعیت SNP بر روی محور Yها بالاتر باشد شواهد پیوستگی قدرتمندتر خواهد بود SNPهای موجود بر روی کروموزوم 5P14.1 قوی‌ترین پیوستگی را نشان می‌دهند. B، ناحیه ژنومی 5P14.1 در جستجوگر ژنومی UCSC نمایش داده شده است (http://genome.ucsc.edu). C بزرگ نمایی در ناحیه 5p14.1: هر دو مورد SNPهای تعیین ژنوتیپ شده (لوزی سفیدرنگ) در مقادیر –log10 (مقادیرP) بر روی محور Y و SNPهای وارد شده (از عدم تعادل پیوستگی با SNPهای ژنوتیپ شده استنباط می‌شود: دایره‌های خاکستری) در مقابل جایگاه ژنومی بر روی محور X به صورت نمودار در آمده‌اند، نشان داده شده‌اند. رنگ SNPهای تعیین ژنوتیپ شده، با همبستگی آنها با قوی‌ترین SNP مرتبط می‌باشد (قرمز=زیاد، زرد=متوسط و سفید=کم) نرخ تقریبی نوترکیبی از داده‌های HapMap تخمین زده شده و به صورت نمودار ترسیم می‌شوند تا ساختار عدم تعادل پیوستگی موضعی را منعکس کنند LOD: لگاریتم احتمالات :Refseq توالی مرجع

From wang K,Zhang H,Ma D,et al 2009 common genetic variants on 5p14.1 associated with autism spectrum disorders.name 459:528-533).

آستانه‌ی قابل قبولی است که در مقادیر کمتر از آن بعید است که یک همراهی مثبت–کاذب باشد. تعدد نمونه فراوان برای دستیابی به چنین ارزش P پایینی مورد نیاز است و متا–آنالیز مطالعات متعدد، یک رویکرد رایج برای بزرگ‌کردن سایز نمونه می‌باشد. می‌توان از داده‌های انبوه SNP برای تعیین طبقه‌بندی جمعیت در مطالعات GWA استفاده نمود. برای مثال اگر یک فرد، اختلاف فراوانی آلل از مابقی نمونه‌های مورد مطالعه در هزاران SNP نشان دهد، ممکن است دال بر جد متفاوت آن‌ها بوده و به کنار گذاشته‌شدن آن‌ها از مطالعه منتهی گردد.

ابتدا GWAS برروی واریانتهای شایع متمرکز بود (یعنی SNPهایی با فراوانی آلل جزئی بزرگ‌تر از ۵%). اما مطالعات اولیه علی‌رغم شناسایی لوکوس‌های متعدد برای اکثر صفات، قادر بودند تنها بخش نسبتاً کوچکی (عموما کمتر از ۱۰%) از تغییرپذیری صفت را توضیح دهند. واریانت‌های نادرتر



شکل ۹-۱۰: سادگی شناسایی واریانت‌های ژنتیکی توسط فراوانی آلل خطر و قدرت اثر ژنتیکی (نسبت احتمال).

Monolio TA,Collins FS,Cox NJ,et ai,2009 finding the missing heritability of complex diseases.Nature [461(7265):747-753

(که توسط رویکرد GWA مشخص نمی‌شوند) می‌توانند برخی از این توارث‌پذیری از دست‌رفته را توضیح دهند. واریانت‌های شایعی که تاکنون یافت شده‌اند، اثر[1] نسبتاً کمی دارند، مثلاً برای قد انسان یک GWAS SNP معمولی، قد فرد بزرگسال را کمتر از ۱ میلی‌متر برای هر آلل تغییر می‌دهد. حاصل این امر، فرضیه‌ای است که می‌گوید بیشتر وراثت‌پذیری از دست‌رفته بر یک واریانت نادرتر تکیه دارد که اثر بزرگ‌تری برای هر آلل دارد یعنی حدواسط بین بیماری‌های تک‌ژنی کلاسیک و GWAS SNPهای شایع معمول قرار می‌گیرد (شکل ۹-۱۰). برخی از این واریانت‌های نادرتر با آرایه‌های تخصصی - SNP یا تراشه‌های اگزوم[2] - یافت شده اند که برای SNPها واقع در ناحیه کدکننده غنی هستند. واریانت نادرتر در نواحی غیرکدکننده را می‌توان با استفاده از انتساب[3] (نسبت دادن) نیز ارزیابی کرد.

انتساب (نسبت دادن)

اکثر SNPها همبستگی قوی با یک یا تعداد بیشتری از SNPهای مجاور خود دارند و ما می‌توانیم با تعیین ژنوتیپ تنها بخشی از SNPها، ژنوتیپ مابقی را بر مبنای الگوهای عدم تعادل پیوستگی استنتاج کنیم. این بدان معناست که با تعیین ژنوتیپ تقریباً ۵۰۰۰۰۰ SNP در اکثر جمعیت‌ها می‌توان اطلاعاتی راجع به اکثریت SNPهای شایع در ژنوم انسان به دست آورد (با فراوانی آلل کم ۵>%). انتساب مزیت دیگری هم دارد: مطالعاتی که از آرایه‌های تعیین ژنوتیپ مختلف استفاده کرده‌اند می‌توانند SNPهای گم شده را انتساب کنند و در نتیجه می‌توانند به راحتی متا-آنالیز شوند. انتساب متکی بر استفاده از پنل مرجع[4] داده‌های ژنومی است و هر چه پنل مرجع بزرگ‌تر و مفصل‌تر باشد اجازه‌ی انتساب SNPهای بیشتر و نادرتر نامعلوم[5] را فراهم می‌کند.

پنل مرجع

پنل مرجع در اصل به وسیله‌ی کنسرسیوم HapMap فراهم گردیده بود، اما از سال ۲۰۱۳ پنل‌های مرجع دیگری نیز بر مبنای داده‌های توالی کل ژنوم به جای ژنوتیپ‌های SNP در دسترس قرار گرفته‌اند. پروژه‌ی هزار ژنوم[6] (www.1000genomes.org) نقشه‌ی دقیقی از آلل‌ها را با فراوانی کمتر از ۱% فراهم می‌سازد و نه تنها SNPها بلکه سایر انواع واریانتها شامل چندشکلی‌های (پلی مرفیسم) تعداد نسخه[7] (شامل مضاعف‌شدگی‌ها، حذف‌ها و سایر تنوع‌های ساختاری) را در بر خواهد گرفت. کنسرسیوم مرجع

1. Effect size
2. Exom chip
3. imputation
4. Reference panel
5. untyped
6. Thousand genomes project
7. Copy number polymorphisms

هاپلوتایپ[1] (http://www.haplotype-reference-consortium.org/)

حتی یک نقشه‌ی جامع‌تری از ژنوم انسان را جمع‌آوری می‌کند که اجازه‌ی آنالیز مفصل‌تر تغییرپذیری نادرتر در ژنوم را خواهد داد.

علی‌رغم موفقیت حاصل شده از مطالعات GWA، چالش‌های بسیاری باقی مانده‌اند. امروزه، پیوستگی‌های شناخته‌شده تنها سهم کوچکی از توارث پذیری هر یک از بیماری‌های موردمطالعه را توضیح می‌دهند (برای مثال کمتر از ۱۰% در دیابت نوع ۲ و کمتر از ۲۰% در بیماری کرون). متجاوز از ۱۰۰۰۰ SNP از GWAS گزارش شده‌اند که با صدها صفت و بیماری در ارتباطند، اما ۹۰% آن SNPها در نواحی غیرکدکننده‌ی ژنوم قرار دارند. به علاوه، لوکوس‌های شناخته‌شده عموماً در محدوده‌ی طولی ۱۰ تا ۱۰۰ کیلوباز بوده و شامل SNPهای مرتبط بسیاری می‌باشند. این بدان معناست که در اکثر موارد، شناسایی واریانت‌های مسئول یا حتی ژن‌های مسبب امکان‌پذیر نمی‌باشد. تکنیک‌های دیگر از جمله توالی‌یابی مجدد نواحی مرتبط، بررسی در گروه‌های قومی مختلف، داده‌های بیانی و مطالعات عملکردی برای درک کامل پیوستگی ضرورید.

امتیاز خطر پلی ژنیک

مقدار اثر واریانت‌های متعدد ژنتیکی از GWAS را می‌توان در یک واحد متغیر–امتیاز خطر چند ژنی (PRS) ترکیب کرد. برای یک فرد معین، این امتیاز استعداد ابتلای ژنتیکی کلی برای یک بیماری یا برای افزایش یا کاهش میزان یک صفت پیوسته را نشان می‌دهد. برای بیماری‌های چند عاملی، مانند T2DM و بیماری عروق کرونر، امتیاز ژنتیک بر اساس جمع‌آوری خطرات ایجاد بیماری می‌باشد و تعدد آلل‌ها در هر فرد ناقل به دلیل تنوعی که ایجاد می‌کند سبب افزایش ریسک ابتلا به بیماری می‌شود. برای بررسی وزن خطر بیماری افزایش آلل بیشتر از شمارش آنها آگاهی دهنده است زیرا همه آللها دارای اثرات برابر نمی‌باشند و تعداد نسبتاً کمی از تنوع ژنتیکی وجود دارد که با خطر ایجاد بیماری متناسب نباشد.

میزان آلل‌های پر خطر برای بیماری معمولاً بر اساس OR است. برای نتایج پیوسته، مانند شاخص توده بدنی (BMI) و سطوح کلسترول و لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL)، امتیاز ژنتیکی به روش مشابه محاسبه می‌شود اما برای وزن خطر از ضرایب رگرسیون خطی استفاده می‌شود. وزن‌ها باید بر اساس تخمین مطالعات مستقل از هم حاصل شوند که در این مطالعات از نمره خطر پلی‌ژنتیک (PRS) استفاده می‌شود تا از تطابق بیش از حد جلوگیری شود. تطابق بیش از حد منجر به یک برآورد مغرضانه از میزان تنوع در خطر ایجاد بیماری می‌گردد که توسط PRS توصیف می‌شود.

انتخاب ویژگی نمره خطر پلی ژنیک

تعدادی از روش‌های تعیین تنوع ژنتیکی بایستی به تعیین نمره خطر پلی‌ژنیک ضمیمه شود. یک رویکرد شهودی این است که تمام واریانت‌هایی را که از آستانه سطح اهمیت ژنوم برای GWAS عبور می‌کند، در نظر گرفته شود ($P<5\times10^{-8}$). با استفاده از این روش، تنها واریانتهای ژنتیکی که به طور قوی با بیماری یا پیامد مستمر مرتبط بوده‌اند در پیش‌بینی ژنتیکی گنجانده شده‌اند.

با این حال، محققان ممکن است علاقمند باشند که داده‌های اضافی مربوط به بقیه ژنوم را که ممکن است به دلایل متعددی از طریق GWAS یافت نشده‌اند، بگنجانند. این دلایل شامل محدودیت قدرت آماری می‌باشد که نمی‌تواند ارتباطات موجود در ژنوم را به طور معناداری شناسایی کند و ممکن است علت آن کوچک بودن سایز نمونه باشد که به اندازه کافی بزرگ نیست تا ارتباطات جزئی در آن شناسایی شود. بوسیله ضمیمه کردن واریانت‌های ژنتیکی بیشتر در ژنوم، ممکن است پیش بینی خطر بیماری یا تنوع در صفات پیوسته افزایش یابد. یک روش برای ایجاد PRS که تنوع بیشتر ژنتیکی را شامل شود، ترکیب عدم تعادل پیوستگی (LD) – و آستانه ارزش P می‌باشد. به طور خلاصه، از نظر ارتباطات آماری GWAS قبل از به کار بردن تعدادی از آستانه ارزش p (P–Value) جهت ایجاد نمرا ت خطر پلی ژنیک که واریانت ژنتیکی مختلفی را ایجاد می‌کند با تغییرات عدم تعادل پیوستگی یا (LD) مرتبط می‌باشد. ($P<5\times10^{-8}$, $P<5\times10^{-7}$ $p<0.05\times10^{-6}$). هنگامی که چندین PRS ایجاد شد، آنها در سراسر مجموعه مقایسه می‌شوند تا پیش بینی ژنتیکی مطلوبی را پیدا کنند که یا پیش‌بینی بیماری را به حداکثر می‌رساند یا تغییرات را برای صفات پیوسته توضیح می‌دهد. اگرچه این روش معمولاً استفاده می‌شود، اما نسبتاً ساده لوحانه‌ای است و روشهای آماری پیچیده‌تری برای بهینه‌سازی PRSها وجود دارد که توزیع میزان اثر عدم تعادل پیوستگی را بدون نیاز به چندین مورد آستانه ارزش P در نظر می‌گیرند.

1. Haplotype Reference Consortium

استفاده از نمره خطر پلی‌ژنتیک در تشخیص بیماری

نمرات خطر پلی ژنیک در دسته‌بندی افراد به زیر گروه‌های بیماری مفید است. به عنوان مثال، مطالعات قبلی نشان داده است که ارتباط ژنتیک با خطر دیابت نوع ۱ سبب ایجاد یک اختلاف بزرگ بین افراد دارای دیابت نوع ۱ و سایر اشکال دیابت شده است. این موضوع عمدتا به تاثیر منطقه HLA که بر روی کروموزوم 6P21 قرار دارد با خطر دیابت تیپ ۱ مرتبط است (بخش بعدی را ببینید).

علاوه بر این مناطقی از ژنوم که در ارتباط با دیابت نوع ۱ است در مطالعات همراهی گسترده ژنوم GWAS وجود دارد اما اثرات این مشاهده اندک است. مطالعات اخیر نشان داده است که تمام فاکتورهای ژنتیکی که به طور قوی با دیابت نوع ۱ مرتبط هستند منجر اختلاف بیش از ۹۰ %، در طبقه بندی صحیح افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ نسبت به سایر گروه‌های بیماری مانند دیابت نوع ۲ می‌شود. با این حال، این یکی از معدود نمونه‌هایی است که چنین قدرت تبعیض‌آمیز بالایی برای طبقه‌بندی بیماری‌های آن وجود دارد. برای بسیاری از صفات دیگر، دقت پیش بینی به دلایل مختلف در حال حاضر کمتر از ۸۰ است - از جمله علل آن میزان اثر کم و عدم هماهنگی موثر ارتباطات بین صفات می‌باشد.

استفاده از نمره خطر پلی‌ژنیک در طبقه بندی افراد برای غربالگری اولویت بندی سلامت

غربالگری افرادی که بیشتر در معرض ابتلا به بیماری هستند در استراتژی‌های پیشگیری از بیماری اهمیت دارد و کارآزمایی بالینی در بیماری‌هایی که احتمال رخداد آن بیشتر است انجام می‌شود. اخیراً، محققان از داده‌های بانک زیستی انگستان برای آزمودن خطر پنج بیماری شایع در بین گروه‌هایی از افراد که بیشترین نمره خطر پلی ژنیک یا PRS را برای بیماری خود استفاده کرده اند. محققان دریافتند که افرادی که میزان PRS آنها برای بیماری‌های شریان کرونری، فیبریلاسیون دهلیزی، دیابت نوع ۲، بیماری التهابی روده و سرطان پستان به ترتیب ۸%، ۶,۱ %، ۳,۵ %، ۳,۲ % و ۱,۵% باشد سه برابر بیشتر خطر ابتلا به بیماری دارند. (جدول ۱۰,۳).

برای برخی از بیماری‌ها، این خطرات معادل خطرهایی هستند که بیماری‌های منوژنیک ایجاد می‌کنند، اما تعداد افرادی که مبتلا می‌شوند بسیار بیشتر است. به عنوان مثال، یک مطالعه توالی‌یابی اگزوم ۳۵ نوع تنوع بیماری زا در ژن‌ها LDLR، APOB

جدول ۱۰-۳ درصد افرادی که از بانک زیستی انگستان با بیشترین نمره خطر پلی ژنیک سه و پنج برابربیشتر در این پنج بیماری شایع افزایش خطر داشته اند.

سرطان پستان	سندرم التهابی روده	دیابت نوع ۲	فیبریلاسیون دهلیزی	بیماری عروق کرونر	Odd Ratio (نسبت احتمال)
۱,۵	۳,۲	۳,۵	۶,۱	۸	>۳
۰,۳	۰,۸	۰,۲	۱,۵	۲,۳	>۴
۰,۱	۰,۲	۰,۰۵	۰,۷	۰,۵	>۵

و PCSK9 که مرتبط با هایپرکلسترولمی خانوادگی هستند، شناسایی شده است - این شرایط سبب افزایش خطر بیماری عروق کرونر شده است. هنگامی که همه افراد هتروزیگوت برای حداقل یکی از تغییرات ترکیب شوند، OR در میان این گروه‌ها برای بیماری کرونر قلب ۲,۶ بوده است. علاوه بر این، OR (نسبت احتمال) برای بیماری عروق کرونر زودرس قلب، که به عنوان بیماری عروق کرونر قلب در مردان زیر ۵۵ و زنان زیر ۶۵ سال تعریف می‌شود، ۳,۷ بود. در آینده، شناسایی گروه‌های افراد با افزایش چند برابری خطر ابتلا به بیماری‌ها بر اساس PRS امکان دارد طراحی و اجرای استراتژی‌های مداخله هدفمند را در گروه‌های بزرگتر تسهیل کند، اما نیاز به جمع آوری داده‌های ژنتیکی در سطح ژنوم دارد.

مدل‌های بیماری برای وراثت چندعاملی

طی سال‌های اخیر موفقیت زیادی در زمینه تحقیق پیرامون لوکوس‌های حساسیت در ناهنجاری‌های چندعاملی انسان به‌دست آمده است. این موفقیت ناشی از دانش حاصل از مطالعات GWA، می‌باشد. برای تشریح پیشرفت‌های حاصل تا به امروز و وسعت چالش‌های پیش‌رو، مثال‌هایی از تحقیقات اخیر در برخی حالات شایع مورد بحث قرار خواهند گرفت.

دیابت شیرین (DM)

دو شکل اصلی دیابت شیرین[1] (DM) وجود دارد که از نظر بالینی متفاوت هستند. نوع ۱ (T1DM) شکل نادرتر، با شروع از دوره‌ی جوانی و وابسته به انسولین (که قبلا به آن IDDM گفته می‌شد) می‌باشد که حدود ۰/۴ % جمعیت را تحت تأثیر قرار داده و میزان بالای بروز مشکلات کلیوی، شبکیه‌ای و عروقی را

1. Diabetes mellitus

به‌همراه دارد که می‌توانند جدی باشند. بیشترین شروع T1DM در دوران بلوغ است که تنها با تزریق منظم انسولین قابل کنترل می‌باشد. دیابت نوع ۲ شکل شایع‌تر، با شروع دیرتر و غیروابسته به انسولین می‌باشد که تا ۱۰% جمعیت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری معمولاً در افراد مسن مشاهده شده و ممکن است به کاهش وزن ساده پاسخ دهد، گرچه بسیاری از افراد مبتلا به T2DM نیاز به مصرف داروهای خوراکی کاهش‌دهنده گلوکز خون داشته و برخی نیاز به انسولین دارند. ۲-۱% دیگر افراد مبتلا به دیابت، اشکال **یک‌ژنی**[1] (تک‌ژنی) دیابت را دارند

تا ۱۰% زنان طی دوران بارداری دچار عدم تحمل گلوکز می‌شوند که به آن دیابت **بارداری**[2] می‌گویند. معمولاً بعد از بارداری، تحمل طبیعی گلوکز برمی‌گردد، هرچند که این زنان در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به T2DM در ادامه زندگی خود هستند.

دیابت همچنین می‌تواند به شکل ثانویه در انواع مختلفی از سندرم‌های ژنتیکی نادر و ناهنجاری‌های غیرژنتیکی به‌وجود آید. مثال‌ها شامل سندرم پرادر-ویلی (فصل ۶)، سندرم باردت-بیدل، سندرم وولفارم[3] و آتاکسی فردریچ (فصل ۱۹) می‌باشند. لذا دیابت شیرین از نظر سبب‌شناسی هتروژن می‌باشد.

دیابت نوع ۱

تحقیقات ابتدایی بیشتر بر روی دیابت نوع ۱ متمرکز می‌باشد که برای آنها مدارک بیشتر تجمع خانوادگی (برابر ۱۵ برای T1DM در مقابل ۳/۵ برای T2DM همین فصل) وجود دارد. میزان تشابه در دوقلوهای منوزیگوتی و دی‌زیگوتی به‌ترتیب حدود ۵۰% و ۱۲% می‌باشد. این مشاهدات اشاره به یک سبب‌شناسی چندعاملی دارد که در آن هر دوی عوامل محیطی و ژنتیکی نقش دارند. عوامل محیطی شناخته‌شده شامل رژیم غذایی، تماس با ویروس در ابتدای دوران کودکی و برخی داروهای خاص می‌باشند. فرآیند بیماری شامل تخریب غیرقابل‌برگشت سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین در پانکراس توسط سیستم ایمنی خود بدن می‌باشد که شاید نتیجه تعامل بین عفونت و یک پاسخ ایمنی است که از نظر ژنتیکی نادرست برنامه‌ریزی شده است.

اولین پیشرفت اصلی با شناسایی همراهی قوی با ناحیه HLA بر روی کروموزوم 6p21 حاصل شد. همراهی ابتدایی با آنتی‌ژن‌های HLA B8 و HLA B15 بود که در عدم‌تعادل پیوستگی با آلل‌های DR3 و DR4 قرار دارند (فصل‌های ۱۰ و ۱۳). ۹۵% مبتلایان به دیابت نوع ۱ همراهی قوی با آللهای DR3 و یا DR4 دارند، اما در مقایسه با همراهی این دو آلل با جمعیت عمومی ۵۰% ازجمعیت این همراهی را داشته اند. به‌دنبال ابداع آنالیز واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) برای بررسی ناحیه HLA، نشان داده شد که سهم HLA در حساسیت به T1DM توسط پنجاه و هفتمین رزیدوی اسید آمینه در لوکوس DQ تعیین می‌شود که در آن اسید آسپارتیک سبب حفاظت در برابر دیابت نوع ۱می‌گردد، در حالی‌که آلل‌های دیگر همراه با افزایش حساسیت ابتلا به این بیماری هستند. ناحیه‌ی HLA در تقریباً ۵۰% حساسیت ژنتیکی به T1DM سهیم است.

لوکوس بعدی که شناسایی شد، ژن انسولین بر روی کروموزوم 11p15 بود که در آن نشان داده شد تنوع در تعداد توالی‌های تکراری پشت‌سرهم یک توالی ۱۴ جفت‌بازی (bp) در فرادست ژن وجود دارد (ژن مورد نظر تحت عنوان INS VNTR دشابی‌م)که بر روی استعداد ابتلا به بیماری تأثیر می‌گذارد. فرضیه این است که تکرارهای بلند با افزایش بیان ژن انسولین در غده تیموس جنین و به موجب آن کاهش شناسایی سیستم ایمنی برای سلول‌های تولیدکننده انسولین به‌عنوان عامل خارجی،می شود و در نتیجه سبب محافظت در مقابل این بیماری می‌گردد.

این دو لوکوس به‌ترتیب دارای Sλ حدود ۳ و ۱/۳ می‌باشند. هرچند، نسبت خطر[4] کل برای T1DM حدود ۱۵ می‌باشد.

مطالعات همراهی سرتاسر ژنومی با اندازه در حال افزایش سبب شناسایی تعداد زیادی لوکوس‌های حساسیت به TIDM شده است که با شواهد آماری قوی به تایید رسیده‌است و نتایج کلی بیش از ۵۰ موقعیت ژنومی مجزا را عنوان می‌کند. احتمالاً باید اطلاعات بسیار بیشتری و بزرگتری از طریق تلاش‌های آتی به دست آیند. اکثر لوکوس‌های شناسایی‌شده باعث افزایش نسبتاً کمی در خطر ابتلا به TIDM می‌شوند که نسبت احتمال OR برای هر آلل به ارث رسیده‌شده بر خلاف نقش بسیار بزرگتر لوکوس HLA، در محدوده‌ی ۱/۱ تا ۱/۳ قرار دارد. در اکثر موارد، واریانت‌ها و ژن‌های موجود در این همراهی‌ها هنوزمورد شناسایی قرار نگرفته اند. به هر حال، نواحی همراهی غالباً دربردارنده‌ی ژنهای کاندیداهای بیولوژیکی قوی (برای مثال ژن‌های اینترلوکین، *IL10*، *IL19*، *IL20* و *IL27*) می‌باشند. در دو مورد

1. monogenic
2. gestational diabetes
3. Wolfrom syndrome
4. Risk ratio

قابل توجه موارد جالب توجه، مطالعات پیگیری[1] موجب شناسایی ژن‌های علّی شده و درک ما را از مسیرهای بیولوژیکی مربوط به این همراهی‌ها عمیق کرده اند.

نخستین مثال، مطالعه‌ی لوکوس IL2RA (CD25) توسط دندرو[2] و همکاران (۲۰۰۹) بود. وی از BioResource کمبریج مستقر در بریتانیا (مجموعه‌ای از تقریباً ۵۰۰۰ داوطلب که می‌توانند برای شرکت در پژوهش بر اساس ژنوتیپ‌شان فراخوانی شوند) استفاده کرد. این مطالعه با استفاده از حدود ۲۰۰ نفر از این افراد و به وسیله‌ی فلوسیتومتری[3] برای سنجش سطوح بیان پروتئین CD25 بر روی سطوح سلول‌های T تنظیمی نشان داد که افراد دارای هاپلوتایپ حفاظتی TIDM، سطوح CD25 بالاتری را بیان می‌کنند. این مسئله تأیید نمود که *IL2RA* در حقیقت، ژن مسبب بوده و اینکه پیوستگی ژنوتیپ-فنوتیپ از طریق اختلاف در میزان بیان محصول ژنی میانجی گری می‌شود.

در مطالعه دوم توسط نژنت سِو[4] و همکاران (۲۰۰۹)، اگزون‌ها و جایگاه‌های پیرایش ۱۰ ژن کاندیدا که در مطالعات همراهی گسترده ژنومی (GWAS) همراهی نشان داده بودند، در ۴۸۰ بیمار مبتلا به TIDM و ۴۸۰ کنترل (شاهد) مجددا توالی یابی شدند. سپس واریانت‌های شناسایی شده از نظر همراهی با بیماری در ۳۰۰۰۰ فرد دیگر مورد ازمایش قرار گرفتند. چهار واریانت نادر (فراوانی آلل اندک = ۱% تا ۲%) در ژن *IFIHI* شناسایی شدند که هر یک از آن ها، احتمال TIDM را به طور مستقل حدود ۵۰% کاهش می‌دهد. این یافته ثابت کرد که ژن *IFIHI* در سبب شناسی TIDM حائز اهمیت می‌باشند. از آنجایی که عملکرد آن میانجی‌گری القای پاسخ اینترفرونی به RNA ویروسی است، در نتیجه دخالت عفونت ویروسی در ایجاد بیماری را نشان می‌دهد. این نتایج همچنین ثابت می‌کنند که ممکن است در یک لوکوس هر دو نوع واریانت با فراوانی کم، زیاد با تاثیرات مقداری متفاوت می‌تواند وجود داشته باشند. پیگیری آتی با توالی یابی مجدد لوکوس‌های دیگر- هم در TIDM و هم در سایر بیماری‌ها- منجر به شناسایی تعداد بیشتری از این واریانت‌ها و درک بهتر لوکوس‌های شود.

دیابت نوع ۲

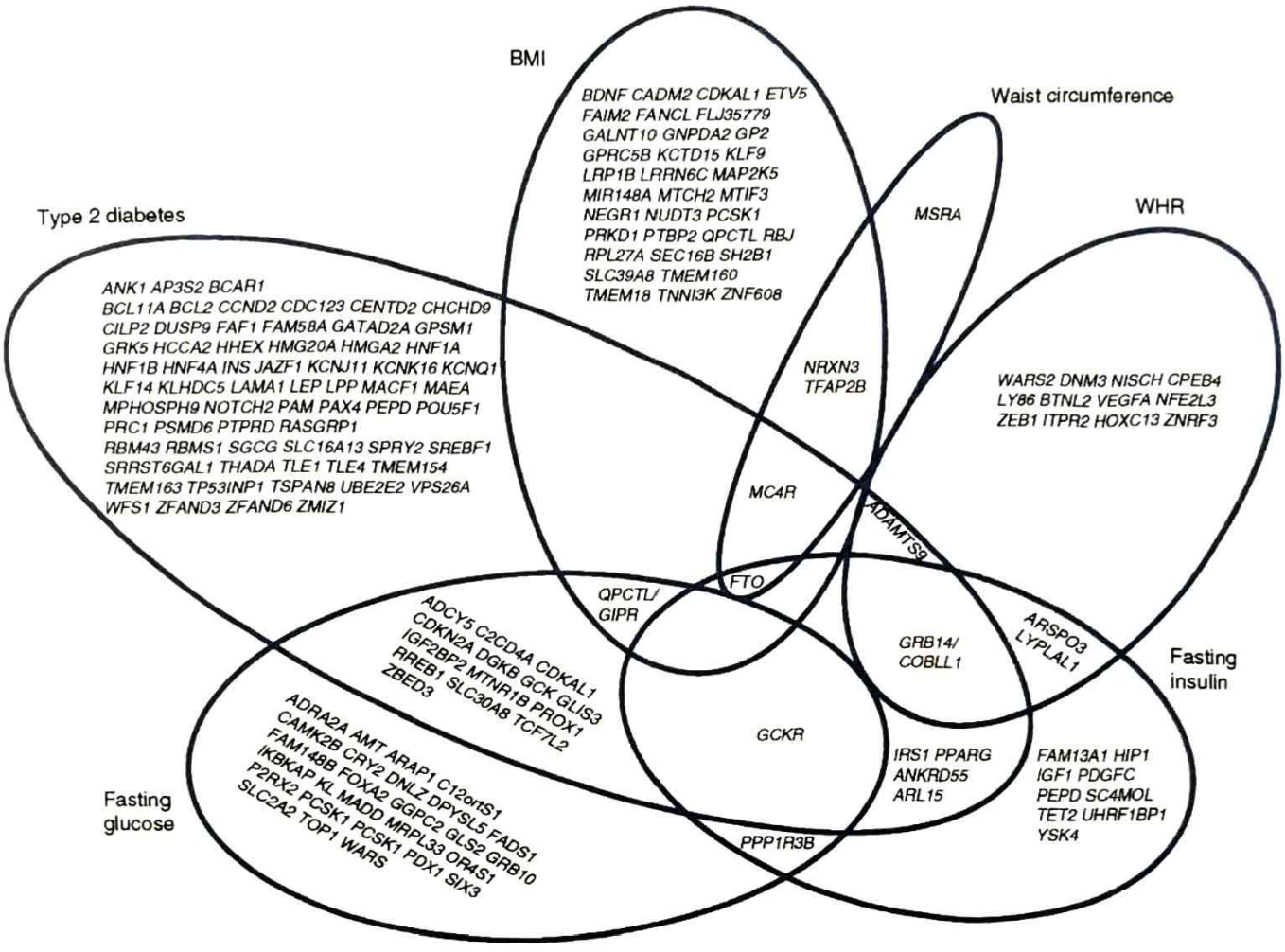
شیوع T2DM در حال افزایش است و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۵ به ۳۰۰ میلیون نفر در سرتاسر دنیا برسد. هرچند عموماً معتقدند که این نوع دیابت نوع ۲ خوش‌خیم‌تر از دیابتی است که در سنین پایین شروع می‌شود (یعنی دیابت نوع ۱ وابسته به انسولین)، اما بیماران مبتلا به T2DM همچنین مستعد ابتلا به هر دو نوع عوارض دیابتی عروق بزرگ و عروق کوچک همراه با افزایش بیماری زایی و مرگ و میر می‌باشند.

GWA بیش از ۲۴۰ لوکوس حساسیت به T2DM را شناسایی کرده است. هیچ همپوشانی با لوکوس T2DM وجود ندارد که نشان می‌دهد این دو بیماری، سبب شناسی بسیار متفاوتی دارند. برخلاف لوکوس‌های HLA و VNTR INS در T1DM، هیچ لوکوس زمینه ساز اصلی در ارتباط با T2DM وجود ندارد. بیشترین نسبت احتمال (OR)، برای واریانت شایع (بین ۱/۰۳ تا ۱/۳۷ به ازای هر آلل) است و بیشترین میزان OR برای واریانت‌هایی با کمترین فراوانی ۱,۰۸ تا ۸,۰۵ به ازای هر آلل می‌باشد. آخرین مطالعات همراهی کل ژنوم (GWAS) از T2DM نشان داده است که شیوع T2DM در بین ۱۸٪ افرادی که دارای بالاترین نمره خطر پلی ژنیک هستند، ۹ برابر بیشتر از افرادی است که بار کمتری از خطر دارند. آنالیز لوکوس‌های حساسیت به T2DM پیشنهاد می‌کنند که مکانیسم‌های متعددی (رونویسی مرتبط با CREBBP (پروتئین متصل شونده به عناصر پاسخ دهنده به (cAMP، پیام رسانی آدیپوسیتوکین و تنظیم چرخه‌ی سلولی) در سبب شناسی بیماری دخالت دارند.

لوکوس *TCF7L2* بالاترین نسبت احتمال را در میان تمامی لوکوس‌های T2DM موجود در جمعیت‌های متعدد دارد. افرادی که دو آلل خطر را به ارث می‌برند (حدود ۹% اروپایی‌ها) تقریباً ۲ برابر افرادی که هیچ آللی به ارث نمی‌برند، در معرض ابتلا به T2DM قرار دارند. این لوکوس در مطالعات همراهی با مقیاس بالا بر روی منطقه‌ای از کروموزوم ۱۰ شناسایی شد که در اصل در مطالعات پیوستگی شناسایی گردیده بود. اما واریانت *TCF7L2* جایگاه پیوسته مورد نظر در این ناحیه نیست و این موضوع پیشنهاد می‌کند که سایر واریانت‌های نادرتر ولی با نفوذ بیشتر ممکن است در این ناحیه باشند. آلل خطر *TCF7L2* همانند بسیاری از لوکوس‌های دیگر، با عملکرد معیوب سلول B در ارتباط است که اهمیت سلول B و ترشح انسولین را در سبب شناسی T2DM روشن می‌سازد. با کشف لوکوس‌های بیشتر برای T2DM، نقش حساسیت به انسولین نیز در سبب شناسی برجسته گردیده است. بنابراین تصویر پیچیده‌تر در حال شکل‌گیری است.

چاقی فاکتور خطری برای T2DM محسوب می‌گردد که به خوبی شناخته شده است و مثال‌هایی از ژن‌های مرتبط با

1. Follow up studies
2. Dendrou
3. Flow cytometry
4. Nejentsev



شکل ۱۰-۱۰: دیاگرام ون (Venn diagram) از فصل مشترک بین لکوس‌های مرتبط دارای اهمیت وسیع ژنومی با دیابت نوع ۲، که میزان آدیپوسیتی (بافت چربی) و هموستاز گلوکز را سنجش می‌کند. همراهی‌های مهم سرتاسر ژنومی برای شش صفت متابولیکی نشان داده شده اند. نماد ژنی نشان داده شده در نمودار بر طبق قرارداد نزدیکترین ژن است و الزاما ژن عملکردی نمی‌باشد. (برگرفته از from Grarup N,Sandholt CH,Hansen T,Pedersen O 2014 Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity:from genome-wide association studies to rare variants and beyond.Diabetologia 57:1528-1541)

چاقی و همراه با T2DM وجود دارند (ژن FTO) که سابقاً عملکرد ناشناخته‌ای داشتند، پژوهش اخیر با استفاده از مدل‌های موشی و تکنیک‌های ویرایش ژنوم CRISPR-Cas9 نشان داده است که آلل زمینه‌ساز چاقی FTO، گرمازایی توسط میتوکندری را سرکوب کرده و مانع از تبدیل عملکرد ذخیره‌ی چربی در آدیپوسیت‌ها به عملکرد سوزاندن چربی می‌شود. به هر حال اکثر لوکوس‌های حساسیت به T2DM با چاقی ارتباط ندارند و پیشنهاد شده است مکانیسمهای مستقل از BMI در سبب شناسی چاقی نقش دارد (شکل ۱۰-۱۰).

احتمال می‌رود که تعداد بسیار بیشتری از لوکوس‌ها طی متا-آنالیزهای آتی مطالعات GWA شناسایی شوند و مطالعات نواحی دارای همراهی، منجر به شناسایی واریانت‌های علت بیماری می‌انجامد. تعداد زیاد لوکوس‌های زمینه ساز، اهداف چندگانه‌ای را برای مداخله بیماری را نشان می‌دهند اما بایستی کار بیشتری برای برگرداندن این داده‌ها به کارکردهای بالینی سودمند صورت گیرد.

بیماری کرون

بیماری التهابی روده[1] (IBD) دو زیرنوع بالینی دارد: بیماری کرون[2] و کولیت اولسراتیو[3]. در کشورهای غربی فراوانی آن ۰٫۵% تا ۱۵% است و λs بین ۲۳ تا ۲۵ برآوردشده است. بیماری کرون با اختلال کنترل التهاب در روده در مواجهه با باکتری‌ها مشخص می‌شود.

در سال ۲۰۰۱ دو گروه مستقل با بکارگیری رویکردهای

1. Inflammatory bowel disease
2. Crohn
3. Ulcerative colitis (التهاب کولون همراه با ایجاد زخم)

مختلف، واریانت‌های زمینه ساز بیماری را در ژن CARD15 (یعنی NOD2 سابق) شناسایی کردند. یکی از این گروه‌ها، اُگورا[1] و همکارانش، قبلاً یک گیرنده شبیه Toll موسوم به NOD2، را شناسایی کرده بودند که با فعال‌سازی فاکتور NFKB، سبب پاسخ آن به لیپوپلی‌ساکاریدهای باکتریایی می‌شود. با آنالیز توالی، سه واریانت (G908R، R702W و 3020insC) آشکار شدند که با مطالعات مورد شاهد و تست عدم تعادل انتقال مشخص شد که با بیماری کرون ارتباط دارند. گروه دوم، هوگوت[2] و همکاران، از طریق تعیین ژنوتیپ SNPها در فاصله ۲۰ مگابازی، با ظرافت ناحیه 16p12 را نقشه‌برداری کردند و به‌همان واریانت‌ها در ژن CARD15 رسیدند.

۱۵% بیماران مبتلا به بیماری کرون، ولی تنها ۵% افراد شاهد، این واریانت‌ها را دارند. خطر نسبی حاصل از ژنوتیپ‌های هتروزیگوس و هموزیگوس به‌ترتیب حدود ۲/۵ و ۴۰ می‌باشد. در حال حاضر، داروهایی که هدف آنها کمپلکس NFKB می‌باشند (فصل ۱۳)، مؤثرترین دارو برای درمان هستند. از سال ۲۰۰۶، مطالعات GWA نزدیک به ۲۰۰ لوکوس حساسیت به بیماری روده التهابی را شناسایی کرده اند که همگی آن‌ها خطر نسبتاً کمتری برای ابتلا به بیماری نسبت به واریانت‌های CARD15 دارند (نسبت احتمال برای هر آلل بین ۱/۱ و ۲/۵). ژن‌های شناسایی شده در ایمنی ذاتی، پیام رسانی سلول T و عملکرد سدی اپی تلیال مکانیسم‌های سبب شناسی غالب در IBD هستند. کشف لوکوس‌های حاوی ژن‌های IRGM و ATG16L1 یافته‌ی بسیار مهیجی بود، زیرا این ژن‌ها برای اتوفاژی[3] (خودخواری) ضروری‌اند.

اتوفاژی یک مسیر زیستی است که ارتباط آن با بیماری فوق، پیش از این غیر قابل انتظار بود. مطالعات بیشتر لوکوس IRGM توسط مک کارول[4] و همکاران (۲۰۰۸) تعیین نمود که واریانت مسبب یک حذف ۲۰ کیلو بازی است که بلافاصله در بالادست IRGM قرار دارد و در عدم تعادل پیوستگی (فصل ۷) با SNPهای مرتبط می‌باشد. حذف، منجر به تغییر الگوهای بیان ژن می‌شود که به نوبه‌ی خود اتوفاژی باکتری‌های درون سلول‌ها را تغییر و تعدیل می‌کند.

بیماری شریان کرونری

بیماری شریان کرونری شایع‌ترین علت مرگ در کشورهای صنعتی است و شیوع آن در کشورهای در حال توسعه سریعاً رو به افزایش است. این بیماری در نتیجه آترواسکلروز (سختی جدار عروق) ایجاد می‌شود؛ این فرآیند طی سال‌های متمادی رخ داده و منجر به رسوب پلاک‌های فیبری در فضای زیرآندوتلیال (اینتیما)[5] شریان‌ها می‌شود که همراه با تنگی مجاری آنها می‌باشد. باریک‌شدن شریان‌های قلبی مانع رفع نیازهای متابولیکی عضله قلب شده که خود منجر به ایسکمی میوکارد می‌شود که در صورت شدید بودن همراه با آنفارکتوس میوکارد خواهد بود.

در مورد اکثر افراد، خطر بیماری شریان کرونری چندعاملی است یا منشاء چندژنی دارد. انواع مختلفی از عوامل خطر ژنتیکی و محیطی مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که منجر به شروع زودرس فرآیند آترواسکلروتیک می‌شوند. عوامل خطر محیطی که به‌خوبی مشخص می‌باشند، شامل فعالیت پایین، چربی اشباع رژیم غذایی و استعمال دخانیات هستند.

متابولیسم لیپید

مسیرهای متابولیکی جذب، سنتز، انتقال و کاتابولیسم لیپیدهای غذایی و داخلی توسط بدن پیچیده هستند. لیپیدها در سلول‌های روده به‌صورت کمپلکس با پروتئین‌های مختلفی به‌نام آپولیپوپروتئین‌ها بسته‌بندی شده و تولید شیلومیکرون‌های غنی از تری‌گلیسرید می‌کنند. این کمپلکس‌ها به داخل لنف ترشح شده و به کبد انتقال داده می‌شوند که در کبد در همراهی با تری‌گلیسرید و کلسترول سنتز شده بسته بندی می‌شود و به‌صورت لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار پایین[6] (VLDLها) غنی از تری‌گلیسرید به داخل گردش خون ترشح می‌شوند. VLDL به لیپوپروتئین با چگالی حدواسط[7] (IDL) تجزیه می‌شود که به لیپوپروتئین با چگالی پایین[8] (LDL) غنی از کلسترول بیشتر تجزیه می‌گردد. لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا[9] (HDLها) از لیپوپروتئین‌های ترشح‌شده از کبد و همچنین بقایای شیلومیکرون و VLDL تولید می‌گردند.

مقادیر بالای LDL همراه با افزایش خطر بیماری شریان کرونری است. برعکس، مقادیر بالای HDL ارتباط معکوس با خطر بیماری شریان کرونری دارد. لذا از نسبت LDL: HDL به‌عنوان یک پیش‌بینی‌کننده خطر بیماری شریان کرونری و به‌عنوان یک نشانگرمداخلات درمانی استفاده شده است.

1. Oguura
2. Hugot
3. autophagy
4. McCarroll
5. intima
6. Very low-density lipoproteins
7. Intermediate-density lipoprotein
8. Low-density lipoprotein
9. High-density lipoproteins

استاتین‌ها داروهای مؤثری هستند که مقادیر کلسترول LDL را کاهش می‌دهند.

مطالعات خانوادگی و دوقلویی

خطر خویشاوند درجه اول فرد مبتلا به بیماری شریان کرونری زودرس که با رخداد بیماری قبل از ۵۵ سالگی در مردان و قبل از ۶۵ سالگی در زنان تعریف می‌شود، ۷-۲ برابر جمعیت عمومی است (جدول ۴-۱۰). مطالعات دوقلویی میزان تشابه بیماری شریان کرونری، از ۲۵-۱۵% برای دوقلوهای دی‌زیگوتی و از ۴۸-۳۹% در دوقلوهای منوزیگوتی متفاوت می‌باشد. هرچند این عوامل، نقش فاکتورهای ژنتیکی را در بیماری عروق کرونر تأیید می‌نمایند، میزان تشابه پایین برای دوقلوهای منوزیگوتی، به‌خوبی از اهمیت عوامل محیطی حمایت می‌کند.

ناهنجاری‌های تک ژنی متابولیسم لیپید منتهی به بیماری شریان کرونری

هرچند چندین ناهنجاری ارثی نادر مجزای لیپوپروتئین‌های اختصاصی وجود دارد، مقادیر لیپوپروتئین‌های مختلف و هایپرلیپیدمی‌ها توسط تعامل پیچیده عوامل ژنتیکی و محیطی تعیین می‌گردند. با این وجود، نتایج مطالعات خانوادگی برخی هایپرلیپیدمی‌ها با نقش یک ژن به‌عنوان عامل اصلی در تعیین حساسیت ژنتیکی سازگار می‌باشند.

هایپرکلسترولمی خانوادگی

شناخته شده ترین ناهنجاری شناخته‌شده متابولیسم لیپیدها هایپرکلسترولمی خانوادگی[1] (FH) (فصل ۱۸) می‌باشد. FH به طور معناداری با افزایش قابل‌توجه خطر بیماری شریان کرونری زودرس در ارتباط است و به‌صورت یک ناهنجاری اتوزومال غالب به ارث می‌رسد. برآوردشده است که حدود ۱ در ۵۰۰ نفر از جمعیت عمومی و حدود ۱ در ۲۰ نفر از افرادی که بیماری شریان کرونری زودرس را نشان می‌دهند، برای جهشی در ژن LDLR (گیرنده لیپوپروتئین با چگالی پایین) هتروزیگوت هستند. مطالعات مولکولی در FH آشکار نموده‌اند که این موضوع ناشی از انواع مختلفی از نقص‌ها در تعداد، عملکرد یا پردازش گیرنده‌های LDL در سطح سلول مسبب ایجاد این بیماری می‌باشند (فصل ۱۸).

1. Familial hypercholesterolemia

جدول ۴-۱۰ خطر عود مجدد در بیماری عروق کرونر زودرس

پروباند	خطر نسبی
مرد (قبل از ۵۵ سالگی)	
برادر	۵
خواهر	۲/۵
زن (قبل از ۶۵ سالگی)	
خواهر یا برادر	۷

ژن‌های مستعد کننده

از سال ۲۰۰۷، مطالعات وسیع GWA و مطالعات پیگیر[2] و مکرر در مقیاس وسیع نزدیک به ۶۰ لوکوس مستعد کننده را برای بیماری شریان کرونری و انفارکتوس میوکاردی شناسایی کرده اند. و این لوکوس‌ها اغلب با سطوح لیپید و فشار خون در ارتباط هستند و مسیرهای کلیدی دخیل در پاتوژنز بیماری شریان کرونری به دست آمده از GWAS، متابولیسم لیپید، التهاب و ساختار دیواره‌ی عروق شریانی هستند. یکی از قوی ترین همراهی‌های شناخته شده، بر روی کروموزوم 9p21 است (نسبت احتمال برای هر آلل = ۱/۳). نزدیک ترین ژن‌ها به این جایگاه یعنی CDKN2A و CDKN2B، ۱۰۰ کیلوباز از هم فاصله دارند. جالب اینکه SNPهایی که همراهی بسیار قوی با بیماری شریان کرونری دارند تنها ۱۰ کیلوباز از SNPهای پیوسته با دیابت نوع ۲ فاصله دارند. اما همراهی مربوط به این دو بیماری، مستقل از یکدیگر بوده و در عدم تعادل پیوستگی با یکدیگر نیستند. تاکنون تحقیقات زیادی برای بررسی نقش ANRIL (یک RNA غیرکدکننده‌ی بزرگ که با هاپلوتایپ مرتبط با بیماری شریان کرونری همپوشانی دارد) صورت گرفته است. ANRIL در بافت‌های مرتبط با آترواسکلروز بیان می‌شود و مطالعات انجام شده نشان دهنده‌ی همبستگی بین بیان رونوشت‌های ANRIL و شدت آترواسکلروز می‌باشند. به هر حال شواهد دیگر حاصل از مطالعات پیوستگی بزرگ‌مقیاس نشان داده اند که همان هاپلوتایپ موجود بر روی 9p21 با اتساع عروق آئورتی شکمی وآنوریسم (اتساع عروق) درون جمجمه‌ای ارتباط دارد. این موضوع پیشنهاد می‌کند که نقش آن محدود به بیماری آترواسکلروز نیست. لوکوس موجود بر روی 9p21 همراه با لوکوس‌های دیگر تنها بخش کوچکی از توارث پذیری بیماری شریان کرونری (تقریباً ۹%) را توضیح می‌دهد و احتمالاً لوکوس‌های بسیار بیشتری نیز شناسایی خواهند شد.

2. follow up

پیشرفت در کشف لوکوس‌های مستعد کننده از مطالعات گسترده GWA پیرامون سطوح لیپید نیز حاصل آمده است. اکنون واریانت‌های شایع در دست کم ۳۸۰ لوکوس با سطح لیپیدها در جریان گردش خون همراهی قوی دارند. علاوه بر واریانت‌های شایع، واریانت‌هایی که دارای فراوانی کمتری می‌باشند نیز با سطوح لیپید پیوستگی دارند و این واریانت‌ها با یکدیگر به ترتیب توصیف کننده ۱۱/۷%، ۱۳/۷%، ۱۴/۶% و ۱۵%، واریانس تری گلیسریدها، HDL کلسترول، LDL کلسترول و غلظت کلسترول تام می‌باشند. فراوانی آلل بالا برنده‌ی LDL در بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونری نسبت به افراد کنترل (شاهد) بالاتر است که نشان می‌دهد آن‌ها به واسطه‌ی اثر لوله شان بر سطوح LDL کلسترول و غلظت کلسترول تام توضیح می‌دهند. فراوانی آلل افزاینده LDL در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری نسبت به افراد کنترل (شاهد) بیشتر است که نشان می‌دهد آن‌ها به واسطه تاثیر بر سطوح LDL افراد را به بیماری مستعد می‌کنند. در بسیاری از موارد، ژن‌های این لوکوس‌ها با ناهنجاری‌های تک ژنی ارتباط دارند. برای مثال PCSK9 دارای طیف وسیعی از آلل‌های تغییر دهنده‌ی LDL است از جهش‌های نادر ایجاد کننده‌ی تغییرات عمده در LDL (بالای ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر) تا واریانت‌های با فراوانی کم و دارای اثرات خفیف (برای مثال PCSK9 R46L فراوانی آلل حداقل ۱% دارد و سطح تاثیر آن ۱۶ میلی گرم بر دسی لیتر است) تا واریانت‌های شایع با فراوانی آلل ۲۰% که سطوح LDL را کمتر از ۵ میلی گرم بر دسی لیتر تغییر می‌دهند را شامل می‌شود. در حال حاضر مهارکننده‌های آنتی بادی منوکلونال PCSK9 دارای مجوز استفاده به عنوان عوامل کاهنده‌ی کلسترول بوده و جایگزینی برای درمان استاتینی هستند. توالی یابی مجدد لوکوس‌های بیشتر احتمالاً جهش‌ها و واریانت‌های نادرتری را در لوکوس‌های مرتبط با لیپید پدیدار می‌سازند که ممکن است توضیح بیشتری برای نقش ژنتیک در ایجاد بیماری عروق کرونری داشته باشند.

اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی[1] یک بیماری روان‌پریشی[2] جدی است که معمولاً در اواخر دوره جوانی یا ابتدای بزرگسالی شروع می‌شود. این عارضه با فرآیندهای فکری بهم ریخته و رفتار کاملاً آشفته همراه با اختلال برجسته در عملکرد اجتماعی و شغلی مشخص می‌شود که می‌تواند همراه با توهم و هذیان باشد.

اپیدمیولوژی

اسکیزوفرنی یکی از علت‌های اصلی بیماری روانی مزمن می‌باشد. طی دوره زندگی، ۱% خطر برای ابتلاء یک فرد به اسکیزوفرنی وجود دارد و در هر زمان تقریباً ۰/۲% جمعیت مبتلا هستند. اسکیزوفرنی بیشتر در افرادی به‌وجود می‌آید که وضعیت اجتماعی-اقتصادی ضعیف‌تری دارند و در مردان همراه با سن شروع زودتر و پیش‌آگهی ضعیف همراه است. اسکیزوفرنی بیشتر در افرادی دیده می‌شود که در زمستان متولد شده‌اند و پیشنهاد می‌شود عوامل محیطی نظیر عفونت‌های ویروسی خاص یا عوامل تغذیه‌ای می‌توانند در آن نقش داشته باشند.

شواهد مربوط به عوامل ژنتیکی

ماهیت و وسعت سهم ژنتیکی در اسکیزوفرنی نامشخص می‌باشد. این موضوع تا حدودی به‌دلیل بحث قدیمی و مستمر مربوط به تعریف اسکیزوفرنی و اصطلاح اسکیزوئید[3] می‌باشد. اصطلاح اخیر به صفات اسکیزوفرنی مانندی اشاره دارد که اغلب در خویشاوندان مبتلایان به اسکیزوفرنی مشاهده می‌گردد. این مشکل به این دلیل ایجاد می‌شود که معیارهای بالینی برای تمایز اسکیزوئید از شخصیت طبیعی وجود ندارد. برای سادگی می‌توانیم اصطلاح اسکیزوئید را برای اشاره به فردی با علائم اصلی اسکیزوفرنی ولی به شکل خفیف‌تر، به‌کار ببریم. برآورد شده است که حدود ۴% جمعیت عمومی دچار اسکیزوفرنی یا یک ناهنجاری شخصیتی اسکیزوئید هستند.

مطالعات خانوادگی و دوقلویی

نتایج مطالعات متعدد شیوع اسکیزوفرنی و ناهنجاری اسکیزوئید در بین خویشاوندان مبتلایان به اسکیزوفرنی، در جدول ۵-۱۰ خلاصه شده است. در صورتی‌که تنها به اسکیزوفرنی توجه شود، میزان هم‌سازی برای دوقلوهای همسان تنها ۴۶% می‌باشد که اهمیت عوامل محیطی را مطرح می‌کند. اما، اگر اسکیزوفرنی و ناهنجاری شخصیتی اسکیزوئید با یکدیگر در نظر گرفته شوند، آنگاه نرخ تشابه دوقلوهای همسان ۹۰% است.

ژن‌های حساسیت

مطالعات همراهی در سطح ژنومی تغییرپذیری تعداد کپی‌ها (CNVها) حذف‌های بزرگ (بیش از ۵۰۰ کیلوباز) مرتبط با این بیماری‌ها را برای مثال بر روی کروموزوم‌های 15q13.3، 1q21.1

1. Schizophrenia
2. Psychotic
3. Schizoid

جدول ۵-۱۰ درصد خویشاوندان درجه ۱ افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و و یا افرادی که به اسکیزوئید مبتلا هستند.

نسبت‌های خویشاوندی	نسبت (درصد) خویشاوندان		
	اسکیزوفرنی	اسکیزوئید	مجموع
دو قلوهای تک زیگوتی	۴۶	۴۱	۸۷
فرزندان (یک والد مبتلا به اسکیزوفرنی)	۱۶	۳۳	۴۹
خواهران و برادران	۱۴	۳۲	۴۶
والدین	۹	۳۵	۴۴
فرزندان (دو والد مبتلا به اسکیزوفرنی)	۳۴	۳۲	۶۶
جمعیت عمومی	۱	۳	۴

و 22q11.2 شناسایی کرده است (فصل ۱۷). این حذف‌ها نادر ولی دارای نفوذ بالا هستند نسبت احتمال برای حذف 15q13.3 در دو مطالعه ی مستقل بین ۱۶ و ۱۸ برآورد شده است. یک مشاهده ی کلیدی آن است که این حذف‌ها تنها با اسکیزوفرنی پیوستگی ندارند. حذف 1q21.1 (فصل ۱۷) نیز با اوتیسم، ناتوانی یادگیری و صرع ارتباط دارد. بنابراین مرز بیماری‌ها که در حال حاضر از لحاظ بالینی تعیین شده اند با منعکس کننده ژنتیک مبنایی آن‌ها نمی‌باشد. ضمن اینکه حذف‌های فوق بخشی از استعداد ژنتیکی به اسکیزوفرنی را توضیح می‌دهند، استعداد به سایر بیماری‌ها را نیز شرح می‌دهند. احتمالاً درک بهتر از ژنتیک به تعریف بهتر از فنوتیپ‌های بالینی می‌انجامد.

واریانت‌های ژنتیکی شایع نیز در سبب شناسی اسکیزوفرنی دخالت دارند. متاآنالیزهای اخیر مطالعات GWA بیش از ۱۰۰ لوکوس مرتبط شامل ناحیه ی HLA بر روی کروموزوم 6p21.3-6p22.1 را شناسایی کرده اند که اجزای سیستم ایمنی را برای خطر ایجاد بیماری پیشنهاد می‌کنند. همراهی قوی نیز بین واریانت‌های نزدیک به ژن NRGN و ژن TCF4 مشاهده شده اند که در مسیرهای بیولوژیکی دخیل در تکوین مغز، شناخت و حافظه دخالت دارند. محققان نشان داده اند که نمرات خطر پلی ژنیک در حال حاضر از قدرت پیش بینی پایینی برای اسکیزوفرنی برخوردار است و ۷٪ از تنوع خطر را که در مقیاس استعداد اندازه گیری می‌شود را توضیح می‌دهد.

بیماری آلزیمر

زوال عقلی[1] با یک اختلال غیرقابل‌برگشت و پیشرونده کلی هوش، حافظه، مهارت‌های اجتماعی و کنترل واکنش‌های هیجانی در عین هوشیاری طبیعی مشخص می‌شود. سبب‌شناسی زوال عقلی ناهمگن است که به‌طور ثانویه نسبت به انواعی از علل غیرژنتیکی نظیر بیماری عروقی و عفونت‌هایی نظیر AIDS و همچنین علل ژنتیکی رخ می‌دهد. بیماری آلزیمر[2] (AD) معمول‌ترین علت زوال عقلی در افراد مبتلا به زوال عقلی زودرس (در سن کمتر از ۶۰ سال یا قبل پیری) یا شروع دیررس (سن بالای ۶۰ سال یا پیری) می‌باشد. یافته نوروپاتولوژیکی کلاسیک در مبتلایان به AD، وجود رسوبات آمیلوئیدی در داخل تجمعات نوروفیبریلی[3] و پلاک‌های نورونی یا پیری در بررسی بعد از مرگ می‌باشد. به‌علاوه، افراد مبتلا به سندرم داون افزایش خطر ابتلاء به زوال عقلی را دارند (فصل ۱۷) که یافته‌های CNS (سیستم عصبی مرکزی) مشابه با افراد مبتلا به AD دارند.

اپیدمیولوژی

به‌دلیل مشکلات مربوط به تحقیقات، تعداد محدودی مطالعه در خصوص میزان بروز و شیوع AD انجام شده است. به هر حال، خطر ایجاد AD به میزان قابل‌توجهی با افزایش سن بیشتر می‌شود (جدول ۶-۱۰).

مطالعات خانوادگی و دوقلویی

تفاوت‌های موجود در سن شروع AD در دوقلوهای همسان، موافق با اهمیت عوامل محیطی است، ولی مشکلاتی در خصوص مطالعات خانوادگی در AD وجود دارد. بسیاری از مطالعات براساس یک تشخیص بالینی می‌باشند، اما مشخص شده است که یک نسبت قابل توجه از افراد دارای تشخیص بالینی AD، پس از مرگ عارضه‌های دیگری نظیر بیماری آترواسکلروتیک عروق مغزی را دارند. تلاش‌های انجام‌شده برای تأیید تشخیص در خویشاوندانی که قبلاً فوت کرده‌اند، اغلب ناموفق بوده است. واضح است که با توجه به سن شروع، عموماً نه عملی و نه ممکن

1. Dementia

2. Alzheimer disease
3. Neurofibrillary tangles

جدول ٦-١٠ **تخمین شیوع تجمعی وابسته به سن در زوال عقل (دمانس)**

بازه سنی (سال)	شیوع (%)
کمتر از ۷۰ سال	۱/۳
۷۴-۷۰	۲/۳
۷۹-۷۵	۶/۴
۸۴-۸۰	۱۵/۳
۸۹-۸۵	۲۳/۷
۹۴-۹۰	۴۲/۹
بیش از ۹۵ سال	۵۰/۹

است که بتوان یافته‌ای را برای مطالعات آینده‌نگرانه خطر انتقال به فرزندان به‌دست آورد. لذا مطالعات خانوادگی خطر انتقال به خواهران و برادران تنها نوع عملی مطالعه خانوادگی در جهت دست‌یابی به داده‌های قابل‌اعتماد می‌باشد. هرچند گزارشات بازنگرانه متعددی از خانواده‌های مبتلا به AD وجود دارد که موافق با وراثت اتوزومال غالب هستند، خطر عود در تعدادی از مطالعات برای خویشاوندان درجه اول کمتر از ۱۰% می‌باشد. این خطرات در ارتباط سن هستند و در مواردی که سن تشخیص در افراد مبتلا کمتر باشد، خطر عود مجدد بیشتر می‌باشند.

مطالعات بیوشیمیایی

نشان داده شده است که رسوبات آمیلوئید در تجمعات نوروفیبریلی و پلاک‌های نورونی، متشکل از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید-(APP)[1] βA_4 می‌باشند. مشخص شده است که جزء پروتئینی اصلی تجمعات نروفیبریلی، مشتقی از یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول[2] (MAP) به‌نام Tau[3] می‌باشد. Tau همراه با MAPهای دیگر، با توبولین تعامل نموده تا میکروتوبول‌ها را پایدار کند.

ناهنجاری‌های تک ژنی

شناسایی APP در رسوبات آمیلوئیدی پلاک‌های نورونی، نقشه‌برداری آن در درون یا نزدیک به ناحیه بحرانی قسمت دیستال کروموزوم ۲۱q همراه با خصوصیات فنوتیپی سندرم داون (فصل ۱۷) و افزایش خطر AD در افراد مبتلا به سندرم داون منجر به طرح این پیشنهاد شدند که مضاعف شدگی ژن APP می‌تواند یک علت AD باشد. شواهی از پیوستگی با لوکوس APP در مطالعه بر روی خانواده‌های مبتلا به AD زودرس یافت شدند و اکنون معلوم شده است که جهش در ژن APP دلیل سهم کوچکی از موارد ابتلا به AP است.

شواهد پیوستگی برای لوکوس دیگری برای AD با شروع زودرس یافت شد که بر روی کروموزوم 14q نقشه‌برداری گردید. در نسبتی از افراد مبتلا، در یکی از ژن‌های یک کلاس جدید، به‌نام پرسنیلین-۱ (PSEN1) که هم اکنون مشخص شده است جزئی از مسیر پیام‌رسانی Notch می‌باشد (فصل ۹)، جهش‌هایی یافت شده است. تعداد زیادی از جهش‌ها در (PSEN1) شناسایی شده اند که مسئول تا ۷۰% خانوادگی با شروع زودرس می‌باشند. ژن دیگری، یعنی پرسنیلین-۲ (PSEN2) که همولوژی با پرسنیلین-۱ دارد، بر روی کروموزوم 1q نقشه‌برداری شد و نشان داده شده است که جهش‌هایی در تعداد محدودی از خانواده‌های مبتلا به AD دارد. پرسنیلین-۱ و -۲، پروتئین‌های غشایی اینتگرال متشکل از چندین دُمین تراغشایی هستند که در شبکه آندوپلاسمی و کمپلکس گلژی قرار می‌گیرند. تمامی موارد زوال عقلی قبل پیری که از وراثت اتوزومال غالب پیروی می‌کنند، نفوذ بالایی را نشان می‌دهند.

ژن‌های مستعد کننده

چندشکلی‌های ژن آپولیپوپروتئین E (APOE) مهم ترین عوامل خطر ژنتیکی شناخته شده برای AD دیررس هستند. این لوکوس ابتدائاً در اوایل دهه ی ۱۹۹۰ از طریق مطالعات پیوستگی شناسایی گردید. ژن APOE سه ایزوفرم پروتئینی اصلی (ε2، ε3 و ε4) دارد. مطالعات فراوان در گروه‌های نژادی و جمعیت‌های گوناگون افزایش فراوانی آلل ε4 را در افراد مبتلا به AD خانوادگی تک گیر و دیررس نشان داده اند. به علاوه، آلل ε2 با کاهش خطر ابتلا به بیماری فوق پیوستگی دارد. یافتن آپولیپوپروتئین E در پلاک‌های نرونی و تجمعات‌های نوروفیبریلی در امتداد نقش آن در انتقال لیپید که احتمالاً با ضایعه و تحلیل عصبی دیده شده در AD رابطه دارد، شواهد بیشتری را برای یک نقش احتمالی در تسریع فرآیند تحلیل عصبی در AD فراهم می‌سازد.

هرچند آلل APOE ε4 که حدود ۴۰ درصد موارد یافت می‌شود مشخصاً یک عامل خطر مهم است که قوی ترین همراهی را با سن شروع AD نشان می‌دهد، به جای ایجاد خطر مطلق برای ابتلا به آلزایمر AD ایجاد کند. بدین ترتیب آلل APOE ε4 برای ایجاد AD نه لازم و نه کافی است. این موضوع بر اهمیت سایر عوامل سبب شناختی ژنتیکی و محیطی تأکید دارد.

1. Amyloidβ A4 precursor protein
2. Microtubule-associated protein
3. Tau

GWAS برای AD، بالغ بر ۲۰ لوکوس مرتبط با خطر بیماری را یافته است، ولی هیچیک از آنها اثر قابل مقایسه‌ای با APOE با نسبت احتمال در محدوده ی ۱/۱ تا ۲/۰ ندارند. در حقیقت حتی در ترکیبی از آنها، خطر مرتبط با تمامی واریانت‌های شایع کمتر از APOE است. این لوکوس‌ها بر سبب شناسی AD نیز سایه می‌افکنند و به نظر می‌رسد که سه مسیر برجسته ی دخیل در این بیماری وجود داشته باشد: متابولیسم لیپید و کلسترول؛ سیستم ایمنی و پاسخ‌های التهابی؛ و وزیکول اندوزومی در گردش. فعالیت بیشتر برای کشف مکانیسم‌های مرتبط با این همراهی‌ها مورد نیاز بوده و احتمالاً اینگونه است که لوکوس‌های بسیار بیشتر با اثرات نسبتاً کمی وجود دارند که باید کشف گردند.

مفاهیم بنیادی

۱- مفهوم وراثت چندعاملی به عنوان دلیل بدریختی‌های مادرزادی شایع و ناهنجاری‌های اکتسابی پیشنهاد شده است که تجمع خانوادگی غیرمندلی را نشان می‌دهند. تصور بر این است که ناهنجاری‌های فوق ناشی از برهمکنش عوامل ژنتیکی و محیطی می‌باشند.

۲- مشخصات انسانی نظیر قد و هوش که توزیع پیوسته نرمال را در جمعیت‌های عمومی نشان میدهند، احتمالاً ناشی از اثرات تجمعی ژن‌های بسیار هستند (به عبارتی توارث چندژنی).

۳- مطابق با مدل الزام/آستانه برای توارث چندعاملی، حساسی ژنتیکی و محیطی یک جمعیت (که با عنوان الزام شناخته می‌شود) توزیع نرمال دارد. در صورتی مبتلا به آن عارضه می‌شوند که الزامشان از آستانه‌ی قرار گرفته بر روی منحنی الزام تجاوز کند.

۴- خطر عود برای بستگان در مورد ناهنجاری‌های چندعاملی تحت تاثیر شدت بیماری، درجه‌ی خویشاوندی با مورد شاخص، تعداد بستگان نزدیک مبتلا و جنسیت مورد شاخص (در صورتی که توارث بالاتری در یک جنس خاص وجود داشته باشد) است.

۵- توارث پذیری میزانی از نسبت واریانس تام یک مشخصه یا بیماری است که به سبب واریانس ژنتیکی می‌باشد. توارث پذیری در مطالعات دوقلویی وخانوادگی به خوبی محاسبه می‌شود.

۶- هزاران لوکوس حساسیت ژنتیکی برای بیماری‌های شایع متعدد شناسایی گردیده اند. پیشرفت اصلی در سال‌های اخیر و در نتیجه مطالعات پیوستگی سرتاسر ژنومی به وجود آمده است که مسیرهای بیولوژیکی جدید دخیل در پاتوژنز بیماری را آشکار ساخته و به پیشرفت‌های درمانی آتی منتهی می‌گردد.

فصل ۱۱

غربالگری برای بیماری‌های ژنتیکی

بسیاری از سیاستمداران در حال آگاه شدن می‌باشند، که در واقع برای جلوگیری از شرایط ناتوان کننده و مادام‌العمر معلولین پول صرفه‌جویی می‌شود، زیرا آنها به پول زیادی نیاز دارند.

بیمارهای ژنتیکی اثرات قابل‌توجهی را بر روی افراد و خانواده‌های آنها دارند، با این حال هر زوجی که خواهان داشتن فرزند می‌باشند، محتمل است که دارای فرزندی با یک اختلال ژنتیکی با بروز ناگهانی باشند. نگرش‌ها و رویکردهای ما در غربالگری، انعکاسی از اثرات مختلفی است که این دو مورد میتوانند به‌وجود بیاورند. نخست، غربالگری برای افراد و زوج‌هایی وجود دارد که به‌دلیل یک سابقه خانوادگی مثبت در معرض خطر قابل‌توجه یا بالایی قرار دارند. گاهی به آن غربالگری هدفمند یا خانوادگی[1] گفته می‌شود. که این روش شامل غربالگری ناقلین یا هتروزیگوت‌ها و همچنین آزمایش شناسایی پیش از ظهور علائم بیماری[2] می‌باشد. دوم، غربالگری برای جمعیت عمومی مطرح می‌گردد که در خطر پایینی قرار دارند. گاهی به آن ژنتیک جامعه[3] نیز گفته می‌شود که در محدوده بهداشت عمومی است. غربالگری جمعیت شامل ارائه طرح آزمایش ژنتیک به شکل یکسان برای تمامی افراد مورد نظر در یک جمعیت معین می‌باشد. هدف اصلی این غربالگری جلوگیری از میزان ابتلا به بیماری‌های ژنتیکی و کاهش رنج ناشی از آن است؛ وهدف دیگر، افزایش استقلال و خودمختاری فردی می‌باشد، که به فرد این قابلیت را می‌دهد که درک بهتری از اطلاعات پیرامون خطرات ژنتیکی و انتخاب‌های مربوط به تولید مثل خود داشته باشند.

غربالگری افراد در معرض خطر بالا

در اینجا برخلاف غربالگری در عرصه ژنتیک سرطان که در فصل ۱۴ به آن پرداخته شد، بر طیف بسیار وسیعی از بیماری‌های ژنتیکی عمومی متمرکز می‌شویم. غربالگری پیش از تولد نیز با جزئیات بیشتری در فصل ۲۰ مورد بررسی قرار می‌گیرد. در صورتی که شناسایی ناقلین ناهنجاری‌های اتوزومال مغلوب، وابسته به X مغلوب و افراد هتروزیگوت در ناهنجاری‌های اتوزومال غالب با کاهش نفوذپذیری یا تأخیر درسن بروز بیماری، ساده می‌بود، با ارائه اطلاعات در مشاوره ژنتیک، بسیاری از شک‌ها و ابهامات برطرف می‌شدند. در حقیقت به طور فزاینده‌ای، آنالیز جهش‌های DNA در ژن‌های مسبب، کار را آسان‌تر می‌کند. در مواردی که به‌دلیل عدم دسترسی به آزمایش ژنتیکی یا اینکه توالی یابی منفی است یا ایجاد جهش‌هایی با اهمیت نامشخص، امکان انجام آنالیز جهش وجود نداشته باشد، چندین راهکار و استراتژی، برای تشخیص ناقلین اختلالات اتوزومال مغلوب و وابسته به X مغلوب، و شناسایی پیش از بروز علائم هتروزیگوت‌ها برای اختلالات اتوزومال غالب در دسترس است.

آزمایش شناسایی ناقلین برای اختلالات اتوزومال مغلوب و وابسته به X مغلوب

در تعدادی از اختلالات اتوزومال مغلوب نظیر برخی خطاهای ذاتی ومادرزادی متابولیسم مثل بیماری تای-ساکس (فصل ۱۸) و هموگلوبینوپاتی‌هایی مثل بیماری سلول داسی شکل (فصل ۱۲)، ناقلین را می‌توان با استفاده از تکنیک‌های بیوشیمیایی و هماتولوژیکی با اطمینان زیادی تشخیص داد، به طوری که نیاز به آنالیز DNA نباشد. در سایراختلالات تک‌ژنی، با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی تنها امکان جستجو یا تأیید وضعیت ناقل در بخشی از ناقلین امکان‌پذیر است(فصل ۱۹)؛ برای مثال، وجود نتایج غیرطبیعی انعقاد خون خفیف در زنی که در معرض خطر ابتلا به هموفیلی می‌باشد. هرچند، بخش

1- Targeted or family screening
2- Presymptomatic testing
3- Community genetics

قابل‌توجهی از ناقلین اجباری هموفیلی انعقاد خون طبیعی دارند، لـذا نتیجه طبیعی در یک خانم درمعـرض خطر، ناقل بودن وی را رد نمی‌کند. شناسـایی ناقلین بیماری‌هـای ژنتیکی از طریق روش‌های متعددی امکان‌پذیر می‌باشد.

تظاهرات بالینی در ناقلین

گاهی اوقات، ناقلین برخی اختلالات به‌خصوص اختلالات وابسته به X، می‌توانند تظاهرات بالینی خفیفی از بیماری را داشته باشند (جدول ۱-۱۱). این تظاهرات معمولاً آنقدر خفیف می‌باشند که تنها در بررسـی‌های بالینی دقیق نمایان می‌شوند. برای مثال می‌توان به الگوی موزائیک پیگمنتاسـیون (رنگدانه ایی) شبکیه اشـاره کرد که در زنان ناقل آلبینیسم چشمی وابسته به X دیده می‌شود (شـکل ۱-۱۱) و یا کدورت عدسی‌ها در بیماری فابری دیده می‌شـود. چنین تظاهراتی هرچند کم و خفیف، اغلب قابل اعتماد هسـتند در صورتی که همین تظاهرات دارای استثنا هم می‌باشـند تا یک قاعده ی کلی؛ در اکثر ناهنجاری‌های اتوزومال مغلوب و وابسـته به X مغلوب، یا هیـچ تظاهرات قابل اعتمادی در ناقلین وجود ندارد و یا این تظاهرات با تغییرات مشـاهده شده در جمعیت عمومی همپوشـانی دارد. نمونه این موارد، زنان ناقل هموفیلی می‌باشـند که به راحتی دچار کبودی می‌شوند، هرچند ایـن حالت نمی‌توانـد به طور قطعی وضعیت ناقل را مشـخص کند، زیرا در نسـبت قابل‌توجهی از جمعیت عمومی نیز مشاهده می‌گردد. در آدرنولوکودیسـتروفی وابسته به X، بخشی از بانوان حامل، مشـکلات عصبی خفیفی را نسـبتاً در اواخر عمر نشان می‌دهند، که در این زمان این نشـانه‌ها ممکن است به راحتی با روند پیری اشتباه گرفته شوند.

ناهنجاری‌های بیوشیمیایی در ناقلین

از نظر تاریخی، نشـان دادن اختلالات بیوشـیمیایی قابل شناسـایی در ناقلین برخـی بیماری‌ها دارای اهمیت بسـیاری می‌باشد. در برخی بیماری‌ها، ناهنجاری بیوشیمیایی ممکن است محصول مستقیم ژن باشد و وضعیت ناقل را می‌توان با اطمینان بررسـی کرد. برای مثال، در ناقلین بیماری تای-ساکس، دامنه فعالیت آنزیمی (هگزوزآمینیداز)، حدواسـط بیـن مقادیر موجود در افراد طبیعی و مبتلا می‌باشـد. آزمایـش ناقلین برای بیماری تای-سـاکس در بسـیاری ازجوامع یهودیان اورتودوکس که در خطـر بالای این ناهنجاری قرار دارند، توسـعه زیادی پیدا کرده اسـت. به‌دلیل اعتراضات اعتقادی-مذهبـی درخصوص خاتمه

جدول ۱-۱۱ اختلالات بالینی و بیوشیمیایی مورد استفاده در شناسایی ناقلین اختلالات وابسته به X

بیماری	اختلال
بالینی	
دیسـپلازی اکتودرمـی غیـر هیدروتیک (مهارکننده تعریق)	کاهـش تعـداد منافـذ عـرق، آنومالی‌های دندانی
سندرم آلپورت	هماچوری (خون در ادرار)
بیماری فابری	کدورت قرنیه و عدسی
سندرم لوو (Lowe syndrome)	کدورت عدسی
آلبینیسم چشمی	الگوی رنگدانه‌ای موزاییک شبکیه
رتینیت پیگمنتوزا	رنگ‌آمیزی‌موزاییک‌شبکیه،یافته‌های غیرطبیعی‌الکترورتینوگرافیک
بیوشیمیایی	
دیستروفی عضلانی بکر	افزایش سطح سرمی کراتین کیناز
دیستروفی عضلانی دوشن	افزایش سطح سرمی کراتین کیناز
کمبـود گلوکـز ۶ فسـفات دهیدروژناز (G6PD)	کاهش فعالیت G6PD گلبول قرمز
هموفیلی A	کاهش فعالیت فاکتور VIII: نسبت آنتی ژن
هموفیلی B	کاهش سطح فاکتور IX
سندرم هانتر	کاهـش فعالیت سـولفویدورونات سولفاتاز در فیبروبلاست‌های پوست
فیبروبلاسـت‌های سندرم لش نیهان	کاهش فعالیت هیپوگزانتین گوانین فسفریبوزیل ترانسفراز در پوست
راشیتیسم مقاوم به ویتامین D	کاهش سطح فسفات سرم

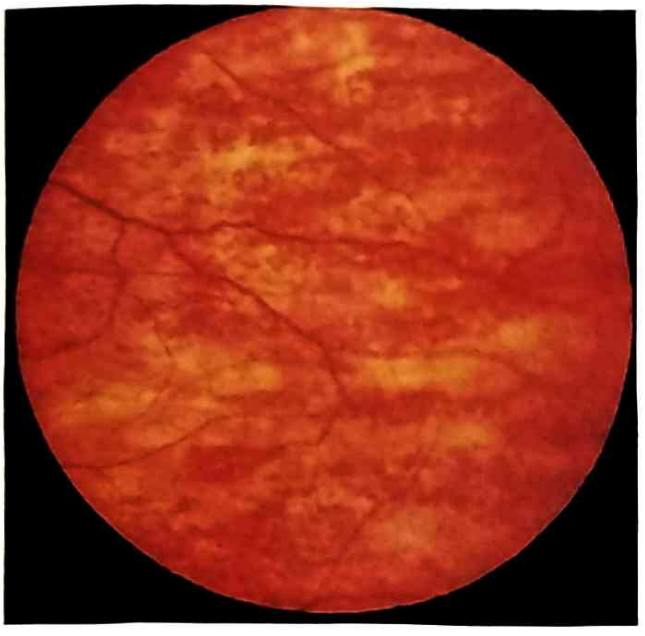
حاملگی‌ها، حقیقتاً آزمایش ناقل ممکن است در این جوامع برای انتخاب شریک زندگی بسـیار مهم باشد. زوجی را درنظر بگیرید که نامزد هسـتند و یا قصد ازدواج دارند، ابتدا آنها با واعظ دینی خـود ملاقات می‌کنند. علاوه‌بر شـنیدن نصایح و دعاهای وی، هر دوی آنها آزمایش شناسایی ناقلین برای بیماری تای-ساکس را انجـام می‌دهند. در صورتی که ثابت شـود هر دوی آنها ناقل هسـتند، ازدواج مذکور منتفی می‌شـود و هر کدام آنها آزادند تا به‌دنبال شـریک جدیدی بگردند. در صورتی که ثابت شـود تنها یکی از آنها ناقل اسـت، ازدواج می‌تواند انجام شـود، ولی واعظ مشـخص نمی‌کند که کدامیک ناقل می‌باشد. ممکن است این نـوع راهکار در جلوگیری از بیمـاری ژنتیکی در جوامع متعددی

امکان‌پذیر باشد که در آنها ازدواج خویشاوندی[1] مرسوم می‌باشد و بیماری‌های «خصوصی[2]» آنها به طریق بیوشیمیایی یا ژنتیک مولکولی به‌خوبی مورد شناسایی قرار گرفته است، ولی این حالت در عمل بسیار نادر می‌باشد.

در بسیاری از ناهنجاری‌های تک‌ژنی، اختلال بیوشیمیایی که برای تشخیص ناهنجاری در فرد مبتلا مورد استفاده قرار می‌گیرد، نتیجه مستقیم عمل محصول ژن نیستند، بلکه نتیجه یک فرآیند ثانویه یا فرودست[3] است. اما از آنجا که ممکن است این اختلالات از عملکرد اولیه ژن فاصله دارد و ممکن است فقط در شناسایی حامل‌ها تا حدی مفید باشند. به عنوان مثال، به‌نظر می‌رسد در دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) افزایش نفوذپذیری غشاء سلول ماهیچه‌ای وجود دارد و به همین دلیل این فرآیند دیستروفیک منجر به ورود آنزیم‌های ماهیچه‌ای به داخل گردش خون می‌شود. افزایش قابل‌توجه میزان سرمی کراتین کیناز(CK) اغلب تشخیص DMD را در پسرانی مورد تأیید قرار می‌دهد که ویژگی‌های این ناهنجاری را نشان می‌دهند (فصل ۱۹) زنان ناقل اجباریِ DMD، به‌طور میانگین، دارای مقادیر CK سرمی افزایش یافته نسبت به جمعیت عمومی زنان هستند (شکل ۲-۱۱). هرچند، همپوشانی قابل‌توجهی بین مقادیر CK در زنان طبیعی و زنان ناقل اجباری وجود دارد. در مواردی که DNA برای تعیین توالی ژن دیستروفین از یک مرد مبتلا در دسترس نیست و تعیین توالی در زن ناقل در معرض خطر قطعی نبوده است، این اطلاعات می‌تواند همراه با اطلاعات خطر شجره نامه و شاید مارکرهای DNA پیوسته، برای کمک به محاسبه احتمال ناقل بودن یک زن مورد استفاده قرار گیرد. استفاده از مارکرهای پیوسته مستلزم وجود نمونه‌های DNA از اعضای اصلی خانواده، به ویژه مردان سالم(unaffected) است. مارکرهای مورد استفاده باید به اندازه کافی چند شکل یا پلی مورفیک باشند تا حاوی اطلاعات مفیدی باشند و در صورت امکان باید با لکوس مورد نظر کاملا پیوسته باند و نباید هتروژنیتی ژنتیکی برای این وضعیت (جایی که فنوتیپ بیماری ممکن است با جهش در بیش از یک ژن همراه و مرتبط باشد) مشکلی ایجاد کند.

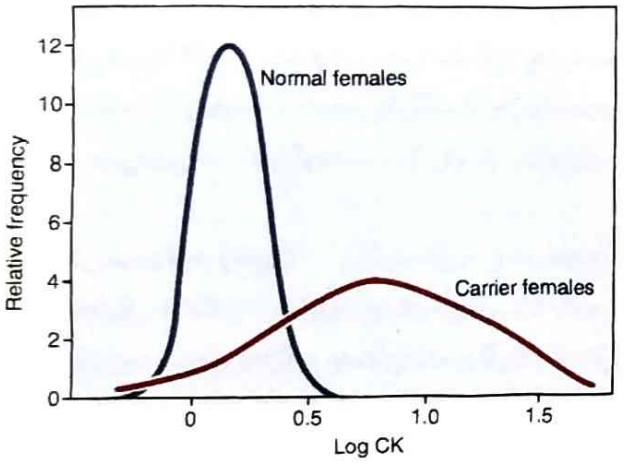
مشکل در آزمایش ناقل بیوشیمیایی در اختلالات مغلوب وابسته به X، اغلب در نتیجه غیرفعال سازی تصادفی کروموزوم X در زنان است (فصل۶). در برخی موارد "مطالعات غیرفعال سازی کروموزوم " X امکان‌پذیر است، به این ترتیب آنالیز کلون

1- Inbreeding
2- "private" diseases
3- Downstream consequence



شکل ۱-۱۱: فوندوس (انتهای چشم)[1] فرد ناقل آلبینیسم چشمی وابسته به X، که نشان دهنده الگوی موزاییک در پیگمنتاسیون شبکیه است.

1- Fundus



شکل ۲-۱۱: بررسی سطوح کراتین کیناز (CK) در زنان حامل اجباری دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) و زنان جمعیت عمومی.

منفرد برای یافتن شواهدی از دو جمعیت سلولی انجام می‌شود، به عنوان مثال، با لنفوسیت‌های خون محیطی در ناقلین برخی از سندرم‌های نقص ایمنی وابسته به X.

تشخیص پیش ازعلائم ناهنجاری‌های اتوزومال غالب

بسیاری از اختلالات تک ژنی اتوزومال غالب یا سن شروع بالایی دارند (فصل ۱۹) و یا کاهش نفوذ را نشان می‌دهند. با استفاده از نتایج معاینات بالینی، بررسی‌های تخصصی، مطالعات بیوشیمیایی و مطالعات خانوادگی DNA، می‌توان قبل از شروع علائم و نشانه‌ها، وضعیت ژنتیکی افراد در معرض خطر را

کادر ۱-۱۱ **اختلالات اتوزومی که نشان دهنده تاخیر درسن شروع بیماری یا کاهش نفوذ می‌باشد که می‌توان از آنالیز جهش زایی (گاهی اوقات مارکرهای پیوسته) برای ارائه آزمایش تشخیص قبل ازبروز علائم استفاده کرد.**

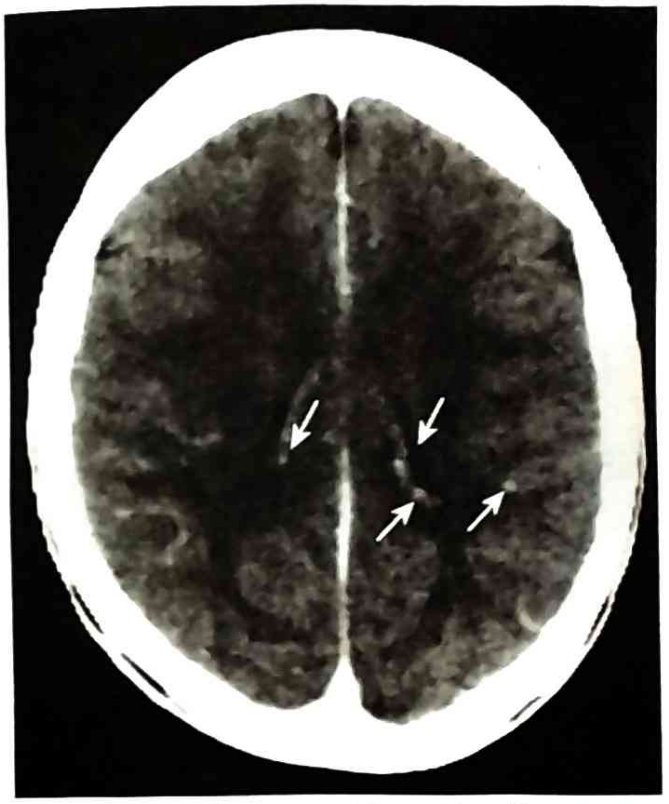
سرطان پستان
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی
نوروپاتی حرکتی و حسی ارثی تیپ ۱
سرطان روده بزرگ غیر پولیپوز ارثی
بیماری هانتینگتون
آریتمی‌های قلبی ارثی
سندرم مارفان
دیستروفی میوتونیک
نوروفیبروماتوز نوع ۱
نوروفیبروماتوز نوع ۲
توبروزاسکلروزیس
بیماری وون هیپل -لیندا

پیش‌بینی کرد؛ (که آیا یک فرد ژن مورد نظر را به ارث برده است یا خیر) این مورد را تشخیص پیش ازبروز علائم بیماری یا آزمایش پیش‌بینی‌کننده[1] می‌گویند.

آزمایش مستقیم ژنتیک

همانطور که دانش ما از ژنوم انسان افزایش یافته است، آنالیز جهش مستقیم DNA به عنوان یک روش انتخابی برای روشن شدن وضعیت ژنتیکی افرادی که در خطر بیماری‌های ارثی هستند، تبدیل شده است. در اکثر موارد بالینی، لازم و ضروری است که ابتدا یک جهش بیماری زا در فرد مبتلا در یک خانواده شناسایی شود. در مواردی که این امر با اطمینان حاصل شود، می‌توان به اعضای خانواده در معرض خطر، با توجه به موارد متناسب با سن و رضایتمندی /خودمختاری برای کودکان و خردسالان، آزمایش پیش از بروزعلائم را ارائه داد. با این حال، یک مشکل رایج در نتایج آزمایشات، تعیین بیماری زایی بسیاری از یافته‌های DNA مانند جهش‌های بدمعنی و تغییرات اینترونی است، به ویژه در مواردی که جدید هستند و قبلاً در پایگاه داده‌های DNA ذکر نشده اند. در این شرایط کمک ابزارهای بیوانفورماتیک می‌تواند بسیار مهم باشد. در کادر ۱۱-۱ برخی از شایع ترین بیماری‌هایی را که در آن آزمایش مستقیم به طور منظم برای ارائه تشخیص پیش از بروز علائم استفاده می‌شود،

1- Presymptomatic or predictive genetic testing



شکل ۳-۱۱ کلسیفیکاسیون داخل جمجمه‌ای (پیکان ها) در یک فرد بدون علامت مبتلا به توبرواسکلروزیس.

فهرست شده است، البته موارد بسیار دیگری نیز وجود دارد.

معاینات بالینی

در برخی از ناهنجاری‌های ارثی غالب، با در نظر گرفتن اثرات احتمالی پلیوتروپیک یک ژن (فصل ۷)، می‌توان از روش‌های ساده بالینی برای تشخیص پیش از بروز علائم (presymptomatic) استفاده کرد. برای مثال، افراد مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1)، می‌توانند دارای ویژگی‌های بالینی متفاوتی باشند (فصل ۱۹). معاینه یک خویشاوند ظاهراً سالم فرد مبتلا به NF1 که مشکلات پزشکی و بالینی نداشته است، تنها در جهت بررسی وجود تعداد کافی از یک علائم تشخیصی نظیر لکه‌های شیرقهوه یا نوروفیبروم‌های پوستی برای تأیید ابتلای آنها، غیرمعمول نیست. هرچند، NF1 یک نمونه نسبتاً نادر از یک ناهنجاری ارثی غالب است که علائم خارجی قابل‌رویت تا سن ۵ یا ۶ سالگی، با نفوذپذیری ۱۰۰% می‌باشد. در مورد بسیاری از ناهنجاری‌های دیگر، معاینات بالینی کمتر قابل اعتماد هستند.

در توبروزاسکلروزیس (TSC) ممکن است تعدادی از سیستم‌های بدن دخیل باشند و تظاهرات خارجی نظیر راش‌های آنژیوکراتومای صورت (فصل ۶؛ شکل الف ۵-۶ را ببینید) ممکن است وجود نداشته باشند. به‌طور مشابه، تشنج (حملات صرعی) و

مشکلات یادگیری اجتناب‌ناپذیر نمی‌باشند. در بیماری اتوزومال غالب کلیه پلی‌کیستیک که فوق‌العاده متغیر است و ممکن است دارای تاخیر سن بروز باشد، در معاینات معمولی آن هیچ نوع شکی به شرایط موجود ایجاد نمی‌شود و فشار خون ممکن است در حد مرزی باشد به شکلی که هیچ شکی را برای وجود یک بیماری زمینه‌ای جدی ایجاد نمی‌کند. دستیابی به تشخیص سندرم مارفان (فصل ۱۹) حتی اگر معیارهای تشخیصی بسیار دقیقی ایجاد شده باشد، می‌تواند به‌دلیل علائم متغیر و همپوشانی با سایر ناهنجاری‌های بیش تحرکی مفصل بسیار مشکل باشد. بیماری‌های قلبی ارثی مانند کاردیومیوپاتی و آریتمی خانوادگی (سندرم QT طولانی و سندرم بروگادا) چالش‌های بسیار مهمی را ایجاد می‌کند (فصل ۱۹). این شرایط از نظر بالینی متغیر است و با نفوذ کاهش یافته همراه می‌باشد؛ عموماً از نظر ژنتیکی بسیار هتروژن می‌باشد و در نسبتی از بیماران توارث دوژنی[1] مشاهده می‌شود.

بررسی‌های متخصصین

در شرایطی که ارزیابی بالینی همراه با شک یا ابهام تشخیصی است، بررسی‌های اختصاصی سیستم‌های مربوطه بدن می‌تواند سبب وضوح وضعیت شود و به تشخیص پیش از بروز علائم کمک کند. در مطالعات تصویربرداری مغزدر TSC، توسط توموگرافی کامپیوتری برای جستجوی کلسیفیکاسیون داخل‌جمجمه‌ای (شکل ۳-۱۱) و همچنین اولتراسونوگرافی کلیه برای شناسایی کیست‌هایی تحت عنوان آنژیومیولیپوما (تا)[2] (شکل ۴-۱۱) یک بررسی کم و بیش معمول می‌باشد. استفاده از این آزمایش‌های نسبتاً غیرتهاجمی در خویشاوندان افراد مبتلا به TSC می‌تواند همراه با آشکارسازی این حالت در افراد بدون‌علامت باشد، به ویژه اینکه تعیین توالی ژن‌های TSC1 و TSC2 برای شناسایی جهش بیماری زا تضمین نشده است. ارزیابی مشابه برای سندرم مارفان شامل بررسی و معاینات چشمی جهت یافتن شواهد جابه‌جایی عدسی[3]، اکوکاردیوگرافی برای اندازه‌گیری قطر ریشه آئورت و گاهی تصویربرداری رزونانس مغناطیسی[4] ستون فقرات برای یافتن شواهدی از اتساع سخت‌شامه (dural ectasia) می‌باشد-تمامی این خصوصیات از معیارهای اصلی این ناهنجاری به شمار می‌آیند. با این وجود لازم است ذکر شود که اگر این یافته‌ها در بررسی‌های بالینی و

1- Digenic inheritance
2- Angiomyolipoma(ta)
3- Ectopia lentis
4- Magnetic resonance imaging (MRI)

شکل ۴-۱۱،اولترا سونوگرافی کلیه یک فرد بدون علامت مبتلا به توبرواسکلروزیس که اکوژنیسیتی غیرطبیعی مربوط به آنژیومیولیپوماتای احتمالی (پیکان ها) را نشان می‌دهد.

تخصصی یافت نشوند، همیشه تشخیص ناهنجاری مورد بررسی رد نمی‌شود و اگر توالی یابی ژن مارفان، FBN1، جهش با اهمیت نامشخص را آشکار کند، که برای این ژن غیر معمول نیست، ارزیابی‌های بیشتری لازم است.

آزمایش‌های بیوشیمیایی

آزمایشات بیوشیمیایی در برخی از اختلالات اتوزومال غالب بسیار مفید است. به عنوان مثال می‌توان از میزان کلسترول سرم در افرادی که در معرض هیپرکلسترولمی خانوادگی هستند استفاده کرد (فصل ۱۱)، اگرچه آزمایش ژنتیک به طور فزاینده‌ای در دسترس است؛ همچنین سنجش مناسب پورفیرین‌های ادراری یا نقص آنزیمی در پورفیری‌های غالب ارثی مناسب می‌باشد (فصل ۱۱).

ملاحظات اخلاقی در تشخیص ناقل و آزمایش پیش‌بینی کننده

یکی از دلایل اصلی تعیین وضعیت حاملی یک فردی که در معرض خطر اختلال اتوزومال مغلوب یا وابسته به X مغلوب قرار دارد، کمک به زوجین برای داشتن یک انتخاب آگاهانه برای بچه دار شدن است. با این حال، در برخی افراد، آگاهی از وجود خطر جدی برای داشتن کودک مبتلا ممکن است گزینه‌ها و انتخاب‌هایی را ارائه دهد که ترجیح می‌دهند از آنها اجتناب کنند. آگاهی از خطرات و تشخیص پیش از تولد ممکن است احساس

گناه در ارتباط با هر تصمیمی که گرفته می‌شود ایجاد کند؛ مانند اینکه دارای فرزندی شـــوند که می‌دانند ممکن است تحت تاثیر بیماری قرار بگیرد یا آزمایشات قبل از تولد انجام شود که ممکن است منجر به خاتمه بارداری شود. آزمایشات پیش از تولد زمانی مشـــکل ایجاد می‌کنند که پیش آگهی بیمـــاری به دلیل تنوع یا کاهش نفوذ آن به طور قطعی بیان نشـــود، یا امیدی برای درمان آن در آینده وجود داشـــته باشـــد، که بتواند به کودک کمک کند. به‌دلیل این مشکلات موجود در خدمات ژنتیکی، طبیعی است که پیشنهاد می‌شود موضوع در داخل خانواده‌ها به بحث گذاشته شود تا این‌که متخصصین بخواهنـــد تصمیم بگیرند. به طور کلی این رویکرد به خوبـــی کار می‌کند، اما اگر اعضای خانواده از برقراری ارتباط با یکدیگر امتناع ورزند، به ویژه در شرایطی که این بیماری دارای عوارض قابل توجه و خطر بالایی می‌باشـــد، ممکن است معضلات حرفه‌ای ایجاد شـــود، به ویژه در بیماری‌های وابسته به X. تشخیص پیش از بروزعلائم برای برخی از اختلالات اتوزومال غالب با تاخیردر سن بروز بیماری، دارای مزایای پزشکی آشکاری در رابطه با مداخله و پیشـــگیری زودهنگام می‌باشـــد. به عنوان مثال، افرادی که در معرض خطر پولیپوزآدنوماتوز خانوادگی قرار دارند (فصل ۱۴)، کولونوســـکوپی جهت جست‌وجوی پولیپ‌هایی در کولون می‌تواند به‌عنوان یک روش غربالگری منظم به آنهایی پیشـــنهاد گردد که به‌واســـطه مطالعات مولکولی نشان داده شده اســـت که در خطر بالای ابتلاء به ســـرطان کولون می‌باشـــند. برعکس، افرادی که نشان داده شده است جهشی در ژن APC را به ارث نبرده‌اند، نیازی به غربالگری ندارند.

در مقابـــل، در مـــورد افرادی که خطـــر HD (هانتینگتون) دارند که برای آن هنوز هیچ درمان مؤثری در ایجاد تأخیر ســـن شـــروع یا پیشـــرفت این ناهنجاری وجود ندارد، مزایای آزمایش پیش‌بینی‌کننده بلافاصله آشـــکار نیست. همین موضوع در مورد بیماری آلزایمر خانوادگـــی، بیماری نورون حرکتی، CADASIL[1] آرتریوپاتی (اختلالات عروقی مغزی) با توارث اتوزومال غالب به همراه انفارکتوس زیر قشری و لکوآنسفالوپاتی) و آتاکسی مغزی-نخاعی[2] صادق می‌باشد. هرچند اغلب انتخاب در مشاوره ژنتیکی افـــرادی که در خطر ناهنجاری‌های ارثی قرار دارند، بســـیار مهم درنظر گرفته می‌شـــود، مهم اســـت که به‌یاد داشته باشیم برای آنهایـــی که آزمایش پیش‌علامتی یا پیش‌بینی‌کننده درنظر گرفته می‌شود، تنها در صورتی می‌بایست اقدام کنند که بتوانند رضایت آگاهانه را بدهند و عاری از هر نوع فشـــار محیطی باشند. احتمال دارد که کارفرمایان، شرکت‌های بیمه عمر و جامعه به شکلی یک فشار غیرمســـتقیم و گاهی مستقیم را برای انجام این آزمایش‌ها بر روی افرادی وارد کنند که در خطر بالا ناهنجاری‌ها قرار دارند (فصل ۲۲). در حقیقت، مثال‌هایی وجود دارند که در آنها افراد در خطر HD، رفتارهای تبعیض آمیز را در ارتباط با استخدام دریافت کرده‌اند و تنها براساس سابقه خانوادگی می‌توان انتظار حق بیمه بیش از حد متوســـط را برای آنها داشت. از نظر تئوری، آزمایش پیـــش بینی کننده اختـــلالات با بروز دیرهنـــگام می‌تواند برای کودکان و خردســـالان مورد اســـتفاده قرار گیرد، اما این می‌تواند یک موضوع بحث برانگیز باشـــد. بعضی اوقات والدین استدلال می‌کنند که این حق آنهاســـت که از وضعیـــت فرزند (فرزندان) خود مطلع شـــوند، با این حال، این امر با رعایت اصل اســـتقلال فردی در هر کجا که ممکن است در تضاد است. بنابراین آزمایش پیش علامتـــی در کودکان معمولاً توصیه نمی‌شـــود مگر اینکه مداخله پزشـــکی اولیه یا غربالگری برای این اختلال مفید باشد، که مطمئناً برای تعدادی از ســـرطان‌های خانوادگی صادق است. موضوع آزمایش ژنتیک کودکان به طور کامل در فصل ۲۲ مورد بررسی قرار گرفته است.

غربالگری جمعیت

یکی از تعاریف غربالگری جمعیت عبارت اســـت از: استفاده سیســـتماتیک از یک آزمایش یا تحقیق، برای شناسایی افرادی که در معرض خطر کافی از یک اختلال خاص می‌باشـــند، برای تأیید تحقیقات یا درمان بیشـــتر، در افرادی که به دلیل علائم آن اختلال به دنبال مراقبت‌های پزشکی نبوده اند. غربالگری نوزادان برای فنیل کتونوری الگوی یک برنامه غربالگری خوب است و از ســـال ۱۹۶۹ در انگلستان در دسترس است و از سال ۱۹۸۱ برای کم کاری تیروئید مادرزادی[3] غربالگری انجام شـــد. در انگلستان، از ســـال ۱۹۹۶، غربالگـــری جمعیت تحت نظـــارت کمیته ملی غربالگری بریتانیا[4] (NSC) و بهداشـــت عمومی انگلستان[5] (PHE) است. برنامه‌های غربالگری کنونی، مدیریت شده در سطح ملی، در کادر (۱۱-۲) فهرست شده است. اجرای یک برنامه غربالگری، یک فعالیت پشـــتیبانی و اجرایی عظیم می‌باشد که به تخصص مالی و آماری، منابع فناوری و همچنین مکانیسم‌های عملی برای معرفی برنامه و نظارت بر نتایج و تضمین کیفیت نیاز دارد.

1- Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
2- Spinocerebellar ataxias
3- congenital hypothyroidism
4- UK National Screening Committee
5- Public Health England

کادر ۲-۱۱ برنامه‌های کنونی غربالگری تحت مدیریت ملی در انگلستان (برای بیماری‌هایی با دلایل ژنتیکی یا بالقوه ژنتیکی)

قبل از تولد:
سندرم داون
بیماری سلول داسی شکل
تالاسمی
ناهنجاری‌های ساختاری (اسکن ناهنجاری جنین در هفته ۱۸-۲۰ بارداری)

قطره خون از نوزاد:
فنیل کتونوری
کم کاری تیروئید مادرزادی
بیماری سلول داسی شکل
فیبروز سیستیک
کمبود آسیل CoA دهیدروژناز با زنجیره ی متوسط
بیماری ادرار شربت افرا
اسیدمی ایزووالریک
گلوتاریک اسیدوری نوع ۱
هموسیستینوری

معاینه فیزیکی نوزادان و جنین :
شنوایی نوزادان

بزرگسالان :
سرطان پستان (زنان بالای ۵۰ سال)
سرطان روده (بالای ۶۰ سال، خون مخفی در مدفوع)
رتینوپاتی دیابتی تهدید کننده بینایی
آنوریسم آئورت شکمی (مردان بالای ۶۵ سال)

معیارهای برنامه غربالگری

معیارهای برنامه غربالگری را می‌توان تحت عنوان بیماری، آزمایش و جنبه‌های عملی برنامه در نظر گرفت (کادر ۱۱-۳). این معیارها به همان اندازه در مورد غربالگری قبل از تولد نیز اعمال می‌شود که در فصل ۲۰ نیز ذکر شده است.

بیماری

برای توجیه تلاشها و منابع اختصاص داده شده برای غربالگری، این بیماری باید به اندازه کافی شایع بوده و دارای اثرات بالقوه جدی باشد که بتواند برای پیشگیری یا بهبودی مناسب باشد. این شرایط ممکن است شامل درمان زودهنگام باشد، مانند فنیل کتونوری تشخیص داده شده در دوران نوزادی (فصل ۱۷)، یا پیشنهاد ختم بارداری برای اختلالاتی که به طور موثر درمان نمی‌شوند و با عوارض یا مرگ و میر جدی همراه هستند.

کادر ۳-۱۱ معیارهایی برای برنامه غربالگری

بیماری
میزان بروز بالا در جمعیت هدف
تأثیر جدی بر سلامتی
قابل درمان یا قابل پیشگیری

آزمایش
غیر تهاجمی و به راحتی انجام شود
دقیق و قابل اعتماد (حساسیت و اختصاصیت بالا)
هزینه مناسب

برنامه
در دسترس بودن گسترده و عادلانه
مشارکت داوطلبانه
قابل قبول برای جامعه هدف
ارائه ی اطلاعات کامل و مشاوره

آزمایش

آزمایش باید دقیق و قابل اعتماد با حساسیت[1] و اختصاصیت[2] بالا باشد. حساسیت به نسبت موارد تشخیص داده شده اشاره دارد. میزان حساسیت را می‌توان با تعیین نسبت نتایج منفی کاذب، یعنی تعداد مواردی که تشخیص داده نمی‌شوند، تعیین کرد. بنابراین، اگر یک آزمایش فقط ۷۰ مورد از ۱۰۰ مورد را تشخیص دهد، ۷۰ درصد حساسیت را نشان می‌دهد. منظور از اختصاصیت این است که آزمایش تا چه حد تنها افراد مبتلا را تشخیص می‌دهد. اگر تست افراد غیرمبتلا مثبت باشد، به این موارد مثبت کاذب گفته می‌شود. بنابراین، اگر ۱۰ نفر از ۱۰۰ فرد غیرمبتلا دارای نتیجه مثبت کاذب باشند، این آزمون ۹۰٪ اختصاصیت را نشان می‌دهد. جدول ۲-۱۱ این موضوع را بیشتر توضیح می‌دهد. میزان پیش‌بینی‌کننده مثبت یک آزمایش غربالگری، که نسبت نتایج تست‌های واقعا مثبت می‌باشند، در جدول ۳-۱۱ نشان داده شده است.

برنامه

این برنامه می‌بایست به شکل منصفانه و عادلانه مطرح شده و می‌بایست دسترسی وسیعی به آن وجود داشته باشد. این برنامه همچنین باید از نظر اخلاقی برای بخش قابل توجهی از جمعیت که به آن پیشنهاد می‌شود، قابل قبول باشد. شرکت در برنامه غربالگری پیش از تولد می‌بایست کاملاً اختیاری

1- sensitivity
2- specificity

جدول ۲-۱۱ حساسیت و اختصاصیت

	وضعیت بیماری	
	مبتلا	غیر مبتلا
نتیجه آزمایش غربالگری		
مثبت	a (مثبت واقعی)	b (مثبت کاذب)
منفی	c (منفی کاذب)	d (منفی واقعی)

حساسیت a/(a+c): نسبت‌های مثبت واقعی =

اختصاصیت d/(d+b): نسبت‌های منفی واقعی =

جدول ۳-۱۱ در این سناریوی فرضی، آزمایش غربالگری هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) با نتایج زیر انجام شده است

وجود CAH		عدم وجود CAH	
مثبت	منفی	مثبت	منفی
۹۶	۴	۴۹۸۰	۵۱۰۱۰۰

ارزش پیش بینی کننده مثبت :۲٪=(۴۹۸۰+۹۶)/۹۶

حساسیت: ۹۶٪ =(۴+۹۶)/۹۶

اختصاصیت: ۹۹٪ =(۵۱۰۱۰۰+۴۹۸۰)/۵۱۰۱۰۰

باشد، ولی اصول اخلاقی در مورد غربالگری پیش از تولد برای شرایطی که درمان زودهنگام در پیشگیری از بیماری ضروری می‌باشد، پیچیده‌تر است. در این حالات، اصول خیرخواهانه[1] (انجام کار خوب) و بی ضرر بودن[2] (عدم انجام کار مضر) نیز مرتبط است. لازم است اطلاعاتی که به‌راحتی درک می‌شوند و مشاوره آگاهانه، باید به آسانی در دسترس باشند. اغلب گفته می‌شود که هزینه یک برنامه غربالگری باید معقول و مقرون به صرفه باشد. این به‌معنی آن نیست که حفظ هزینه‌ای که از طریق کاهش تعداد موارد مبتلای نیازمند درمان کسب می‌شود می‌بایست بیشتر یا حتی برابر با هزینه غربالگری باشد. بروز چندین بیماری غربالگری شده در بریتانیا، بر اساس داده‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۱، در جدول ۴-۱۱ نشان داده شده است. ملاحظات مالی را هرگز نمی‌توان نادیده گرفت، اما در آنالیزهزینه و مزایا نیز باید به عوامل ناملموس مانند هزینه‌های عاطفی، رنج‌های انسانی ناشی از افراد آسیب دیده و کسانی که از آنها مراقبت می‌کنند، توجه شود.

1- Beneficence
2- Non-maleficence

جدول ٤-۱۱ بروز برخی از بیماری‌ها که با غربالگری لکه خون نوزادان، بر اساس ٦ میلیون تولد از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۱ در انگلستان

پروباند	خطر نسبی
فنیل کتونوریا (PKU)	۱ از ۱۰۰۰۰ نفر
هیپوتیروئیدیسم مادرزادی (CHT)	۱ از ۳۰۰۰ نفر
نقص استیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط (MCADD)	۱ از ۱۰۰۰۰ نفر
سیستیک فیبروزیس (CF)	۱ از ۲۵۰۰ نفر
بیماری سلول داسی شکل (SCD)	۱ از ۲۴۰۰ نفر

غربالگری پیش و پس از تولد

در انگلستان، NSC و PHE نظارت جامعی بر روی تست‌های غربالگری در زمان بارداری و دوران نوزادی را انجام می‌دهد (شکل ۵-۱۱)، کم و بیش برنامه‌های مشابه در سراسر جهان که سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی عمومی در آن وجود دارد، اجرا می‌شود، که شامل غربالگری آنومالی جنینی[3]، غربالگری لکه خون نوزاد (NBS)[4] غربالگری معاینات فیزیکی نوزادان و تازه متولدین وغربالگری شنوایی نوزادان می‌باشد. علاوه بر این، غربالگری تالاسمی و سلول‌های داسی شکل (SCT) (در زمان پیش از تولد نیز انجام می‌گیرد که هدف از انجام این کار شناسایی پدر یا مادر ناقل سلول داسی شکل، تالاسمی و سایر اختلالات هموگلوبین می‌باشد، که یکی از اهداف تست غربالگری خون نوزادان (NBS) برای بررسی تالاسمی بتای ماژور و گلبول‌های قرمز داسی شکل است. غربالگری به طور مداوم در حال توسعه و تکاملِ است و یکبارغربالگری بزرگسالان، در مردان بالای ۶۵ سال برای آنوریسم آئورت شکمی معرفی شده است. تشخیص زودهنگام و حیاتی بیماری قلبی مادرزادی توسط پالس اکسیمتری[5] نوزادان، در مواردی که از طریق سونوگرافی جنین (fetal ultrasound) امکان‌پذیر نمی‌باشد، توصیه شده است.

غربالگری آنومالی‌های جنینی

جنبه‌های غربالگری و آزمایشات قبل از تولد در فصل ۲۰ به تفصیل توضیح داده شده است. غربالگری آنومالی جنین اساساً یک تست ترکیبی می‌باشد که زمان مناسب برای انجام این غربالگری بین هفته‌های 11^{+2} تا 14^{+1} دوره بارداری بوده و این تست به طورکلی برای پی بردن به سندروم داون و تریزومی‌های

3- Fetal anomaly screening
4- Newborn bloodspot screening
5- Pulse oximetry

۱۳ و ۱۸ می‌باشد. چهارجزء مهم این تست، سن مادر، اندازه گیری عدم شفافیت گردنی، بتا گنادوتروپین کوریونی انسانی آزاد و پروتئین A همراه پلاسما در دوره بارداری می‌باشد. متعاقباً در این برنامه عکسبرداری التراسوند نیز وجود دارد که زمان مناسب برای انجام آن هفته‌های ۱۸^{+0} تا ۲۰^{+6} دوره بارداری است.

غربالگری‌های تازه متولدین

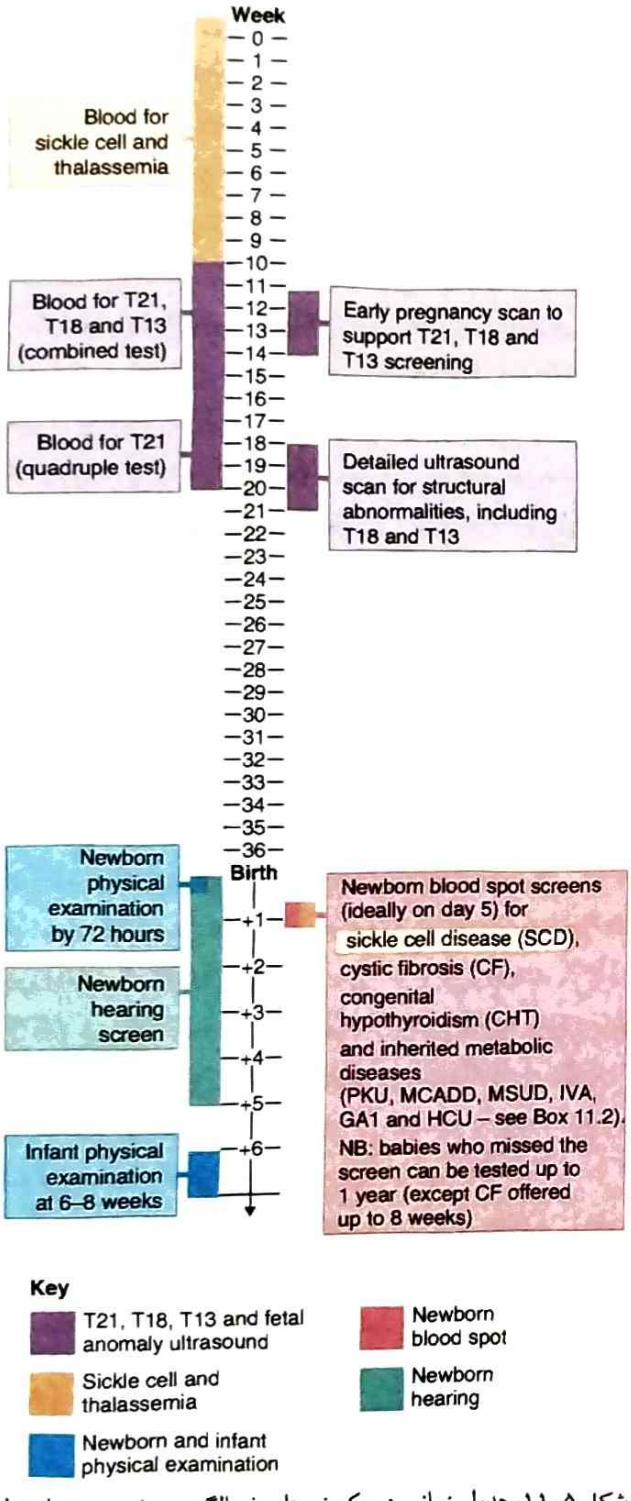
معاینات بالینی

معاینه بالینی صحیح و کامل نوزاد تازه متولد شده در عرض ۲ تا ۳ روز پس از تولد یک غربالگری بنیادی است و باید توسط یک پزشک بالینی آموزش دیده یا متخصص بهداشتی که با محدوده طبیعی مقادیر آشنا است، انجام شود. این بخشی از برنامه غربالگری معاینات فیزیکی نوزادان تازه متولد شده و جنین در انگلستان است. به عنوان مثال فقدان تکوین دیسپلازی مفصل ران در مراحل اولیه و عدم شروع درمان، ممکن است عواقب ناتوان کننده مادام العمر داشته باشد. در صورت نگرانی در مورد پیشرفت تکوینی یا شنوایی، بینایی و تکلم/گفتار، معاینه‌های بالینی بعدی معمولاً توسط متخصص بهداشت انجام می‌شود که در صورت نیاز به متخصص اطفال ارجاع می‌دهند.

غربالگری لکه خون نوزادان (NBS)

این غربالگری را مدیون فعالیت‌های میکروبیولوژیست آمریکایی رابرت گوتری[1] می‌باشیم که PKU را در سال ۱۹۵۸ در خواهرزاده‌اش تشخیص داده، او با استفاده از تست مهار رشد باکتریایی، روشی را توسعه داد که می‌تواند سطوح بالای فنیل آلانین را در خون بلافاصله پس از تولد نوزاد تشخیص دهد. این طرح درسال ۱۹۶۱ مطرح گشت که با استفاده از فیلترهای کاغذی خاص می‌توان لکه‌های خون را به راحتی جمع‌آوری و منتقل کرد، که هنوز هم از این تست غربالگری استفاده می‌شود؛ فشارهای تجاری را پشت سر گذاشت تا روشهای وی با هزینه کم معرفی شود. برنامه‌های NBS پس از سالها محدود شدن به PKU، گالاکتوزمی و کم کاری تیروئید مادرزادی، به‌طور قابل توجهی گسترش یافته اند. روش‌های آنالیزی این تست متفاوت بوده ولی رایج‌ترین آن استفاده از اسپکترومتری جرمی پیوسته[2] می‌باشد که تا حد زیادی گسترش یافته است (جدول ۴-۱۱ و ۵-۱۱). در انگلستان در حال حاضر ۹ بیماری غربالگری می‌شوند که جدیدترین آنها در سال ۲۰۱۴ معرفی شده است.

1- Robert Guthrie
2- Tandem mass spectrometry



شکل ۵-۱۱: جدول زمانی در یک نمودار، غربالگری پیش و پس از تولد که نشان دهنده رویدادهای کلیدی معمول است.

(به کادر ۲-۱۱ مراجعه کنید). برای همه این اختلالات، تشخیص زودهنگام یا سبب درمان می‌شود و اساساً از اختلال یادگیری ممانعت می‌کند، یا سبب مداخلات دیگری می‌شود که از مشکلات بالینی جلوگیری کرده یا آنها را بهبود می‌بخشد. در سراسر جهان، تغییرات قابل توجهی در برنامه‌های NBS وجود دارد که در این زمینه ایالات متحده آمریکا پیشرو است. مصوبه

"غربالگـــری نوزادان زندگی را نجات می‌دهد " در ســـال ۲۰۰۷ به منظور اتحاد و گســـترش برنامه در سراســـر کشـــور به عنوان قانون ثبت گردید. این امر توســـط مراکز کنترل و پیشـــگیری از بیماری‌ها نظارت می‌شـــود و حداقل ۲۹ مـــورد در همه ایالت‌ها و بیـــش از ۵۰ مـــورد در برخی از ایالت‌ها غربالگری می‌شـــوند. این لیست شـــامل نقص ایمنی مرکب شـــدید و همچنین طیف گسترده‌ای از اختلالات متابولیک است. آلمان ۱۵ مورد غربالگری را نمایش می‌دهد درحالی که در سراسر خاورمیانه و شمال آفریقا، جایی که میزان ازدواج خویشـــاوندی بالا اســـت، تفاوت زیادی در برنامه‌ها وجود دارد. به عنوان مثال، در عربســـتان ســـعودی، NBS بیـــش از ۱۰ اختلال را پوشـــش می‌دهد، اما این برای کل جمعیت انجام نمی‌شـــود. در هلنـــد، غربالگری نوزادان با رضایت والدین و آگاهانه است، اگرچه اکیداً توصیه می‌شود. به طور کلی، غربالگری اجباری است، یا توافقی می‌باشد. اهمیت رعایت اصل غربالگری در اختلالاتی که باید زود درمان شـــوند، توسط تجربه سوئدی‌ها در غربالگری نوزادان تازه متولد شده، برای کمبود آلفا - ۱ - آنتی‌تریپسین نشان داده شده است. در این بیماری عوارض نوزادی در ۱۰٪ موارد رخ می‌دهد، اما در بیشتر موارد این عارضه در دوران بزرگسالی مشـــاهده می‌شود و پیام اصلی در تشخیص این اختلال اجتناب از سیگار کشیدن است. بین سالهای ۱۹۷۲ تا ۱۹۷۴، ۲۰۰،۰۰۰ نوزاد غربالگری شـــدند و مطالعات بعدی نشان داد که هنـــگام انتقال اطلاعات به والدیـــن، که تصور می‌کردند فرزنـــدان خود در معرض یک اختلال جـــدی و تهدید کننده ی زندگی هستند، اضطراب قابل توجهی در آنها ایجاد شد.

غربالگری نوزادان برای DMD (دیستروفی عضلانی دوشن) نیز ازالگوی غربالگری خارج می‌شـــود، زیرا این بیماری فاقد هیچ نوع مداخله زودهنگام درمانی مفید اســـت. دراین موارد می‌توان قبل از داشـــتن فرزند بیشـــتر به والدین (یا مادر) مشـــاوره داد و در خانواده‌های بزرگ تر، تشـــخیص ناقلین زن (در سن باروری) ممکن اســـت. با این حال، واکنش همـــه والدین مطلوب (مثبت) نبوده اســـت. دلایل غربالگری برای بیماری‌های مطرح شده در ادامه ی فصل، کاملاً ثابت شده است.

فنیل کتونوری (PKU)

این مورد در انگلستان در سال ۱۹۶۹ پس از آنکه نشان داده شد (حدود ۱۰ سال قبل) که رژیم غذایی کم فنیل آلانین می‌تواند از اختلالات یادگیری شـــدید که قبلاً مشـــخصه این بیماری بود جلوگیری کند، معرفی شـــد. بر روی یـــک نمونه لکه خون انجام می‌شـــود که در ۶ و ۷ روزگی از پاشـــنه پا نوزاد گرفته می‌شود و نتیجه آزمایش غیر طبیعی با آنالیز مجدد ســـطح فنیل آلانین در نمونه خون وریدی دنبال می‌شـــود. رژیم غذایی کم-فنیل‌آلانین در جلوگیری از اختلالات یادگیری فوق‌العاده مؤثر است، و هرچند این رژیم غذایی چندان مطلوب نمی‌باشـــد، اکثر کودکان مبتلا را می‌توان متقاعد به اجرای این برنامه تا اوایل دوره بزرگسالی نمود. با این حال، از آنجا که سطح بالای فنیل آلانین برای مغز در حال رشـــد سمی می‌باشد، یک زن مبتلا به فنیل کتونوری که در فکر بارداری اســـت باید قبل و در دوران بارداری از رژیم غذایی دقیق کم فنیل آلانین پیروی کند.

گالاکتوزمی

گالاکتوزمی کلاسیک تقریباً ۱ از ۵۰،۰۰۰ نوزاد تازه متولد شـــده را تحت تأثیر قرار می‌دهد و معمـــولاً در ۲ یا ۳ هفته اول زندگی با استفراغ، سستی و بی حالی و اختلالات شدید متابولیک همراه است. معرفی زودهنگام محدودیت غذایی مناسب می‌تواند از ایجاد عوارض جدی مانند آب مروارید، نارسایی کبدی و اختلال یادگیری جلوگیری کند. غربالگری نوزادان بر اســـاس روشـــهای اولیه گوتری اصلاح شـــده با تأیید بعدی با تســـت آنزیم خاصی انجام شـــد، اما با پیشنهاد NSC درســـال ۲۰۰۰ در انگلستان این روش متوقف شـــد، دلیل این امر آن است که اگر در چند روز اول تظاهرات بیماری آشـــکار گردد باید از نظر بالینی قابل تشخیص باشـــد. با این حال، در برنامه‌های غربالگری گســـترده برخی از کشورها گنجانده شده است.

هیپوتیروئیدیسم مادرزادی

غربالگـــری در ایالات متحـــده آمریکا در ســـال ۱۹۷۴ و انگلستان در سال ۱۹۸۱ معرفی شد و امروزه در اکثر نقاط دنیای توسعه‌یافته انجام می‌شود. این آزمایش معمولاً بر اساس سنجش هورمون تحریک کننده تیروئید است. این اختلال به طور معمول برای غربالگری مناسب اســـت، زیرا شیوع آن تقریباً ۱ در ۴۰۰۰ نفر است و درمان با جایگزینی مادام العمر تیروکسین در جلوگیری از مشـــکلات شدید رشـــدی و تکوینی مرتبط با شکل کلاسیک "کرتینیسم" بســـیار موثر است. شایع‌ترین علت هایپوتیروئیدیسم مـــادرزادی، فقدان غده تیروئید، به‌جـــای وجود یک خطای ذاتی متابولیســـم می‌باشد (به فصل ۱۸ مراجعه کنید). فقدان مادرزادی غده تیروئید معمولاً توســـط عوامل ژنتیکی ایجاد نمی‌شود، اما در موارد نادر بخشی ازیک سندرم وسیع تری است.

جدول ۵-۱۱ برخی از بیماری‌هایی کـــه غربالگری نوزادان برای آنها انجام می‌شود و روش‌های آزمایش

ناهنجاری	روش/تست
فنیل کتونوری	تست گوتری[a] یا اسـپکترومتری جرمی پیوسته
هیپوتیروئیدیسم مادرزادی	هورمون محرک تیروئید (سنجش فلوروایمونواسی)
نقص بیوتینیداز	سـنجش اختصاصـی آنزیمـی (اندازه‌گیری فلورسانس)
گالاکتوزمی	سـنجش اختصاصـی آنزیمـی (اندازه‌گیری فلورسانس)
بیماری ادرار شربت افرا	اسپکترومتری جرمی پیوسته
گلوتاریک اسیدوری، نوع ۱	اسپکترومتری جرمی پیوسته
ایزووالریک اسیدمی	اسپکترومتری جرمی پیوسته
نقص آسیل CoA دهیدروژناز با زنجیره متوسط[1]	اسپکترومتری جرمی پیوسته
نقص آسیل CoA دهیدروژناز با زنجیره بسیار بلند[2]	اسپکترومتری جرمی پیوسته
نقص ۳ – هیدروکسـی آسـیل CoA دهیدروژناز زنجیره بلند[3]	اسپکترومتری جرمی پیوسته
هیپرپلازی مادرزادی آدرنال	سنجش۱۷–هیدروکسی‌پروژسترون
فیبروز کیستیک	تریپسـین فعال–ایمنـی[4] و آنالیز DNA
دیستروفی عضلانی دوشن	کراتین کیناز
بیماری سلول داسی شکل	الکتروفورز هموگلوبین

1- Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
2- Very long–chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
3- Long-chain 3-hydroxyacyl-CoAdehydrogenase deficiency
4- Immunoreactive trypsin

a: آزمایش گوتری بر اســاس معکوس شدن مهار رشد باکتری‌ها توسط سطح بالایی از فنیل آلانین است.

فیبروز کیستیک

غربالگـــری نوزادان برای فیبروز کیســتیک (فصل ۱۹) در چندین کشور ارائه شده اســت که جمعیت قابل‌توجهی با منشاء اروپای شمالی دارند، و در سال ۲۰۰۶ در انگلستان معرفی شد. این غربالگری براساس تشخیص افزایش میزان تریپسین واکنشگر–ایمنی (IRT) می‌باشد که نتیجه انسداد مجاری پانکراس در جنین است که توسط آنالیز DNA تکمیل می‌گردد. درمان زودهنگام با فیزیوتراپـــی و آنتی بیوتیک‌ها پیش آگهی طولانی مدت را بهبود می‌بخشد.

بیماری سلول داسی شکل و تالاسمی

غربالگری نوزادان برای بیماری ســلول داســی شــکل و تالاسمی (SCT) بر اســاس الکتروفورز هموگلوبین در بسیاری از کشــورها با جامعه قابل توجهی از افراد آفریقایی– کارائیبی انجام می‌شود. همانند CF، پیشگیری زودهنگام باعث کاهش عوارض، مرگ و میر و در نتیجه بهبود چشــم‌انداز بلند مدت می‌شــود. در مورد بیماری ســلول داسی شکل، درمان شــامل استفاده از پنی ســیلین خوراکی برای کاهش خطر عفونت پنوموکوکی در نتیجه ی نقص ایمنی ثانویه ناشــی از انفارکتوس طحال اســت (فصل ۱۲).

حتی در کشــورهای غربی با امکانات پزشکی خوب، بخش قابل توجهی از هموزیگوت‌های ســلول داسی شــکل، احتمالاً ۱۵ %، بــر اثر عفونت در اوایل کودکــی از دنیا می‌روند. در مورد تالاســمی، تشخیص زودهنگام این امکان را فراهم می‌سازد تا از مراحل ابتدایی، به شــکل مطلوبی انتقال خون و درمان برداشت آهن[1] انجام شــود. برنامه‌های غربالگــری نوزادان برای هر دوی این هموگلوبینوپاتی‌ها در ســال ۲۰۰۵ در انگلستان بــه اجرا در آمدند، و غربــالگری قبل از تولد (مادر و در صورت نیاز پدر) در برخی نــواحی که خطر بــالایی دارند، در جریان می‌باشد. در برخی مناطق بــا خطر پــایین، ترجیح داده می‌شود که غربالگری پیش از تولد بر روی زوج‌هایی که در خطر بالایی قرار دارند پس از تکمیل پرسشنامه مربوط به منشاء خانوادگی و نژادی، انجام شود.

غربالگری شنوایی نوزادان

به دســت آوردن مهارت‌هــای گفتاری یــک فرایند اولیه تکوینی اســت که پــس از تولد رخ می‌دهد و بطور اساســی به شنوایی کافی بستگی دارد. اگرچه افراد و جوامع آنها، با اختلالات شــنوایی بهترین شرایط را برای آنان فراهم می‌کنند و نباید مورد تبعیض قرار گیرند، اما اکثــر آنها معتقدند که مهارتهای ارتباطی خوب در طول زندگی بســیار مهم اســت. اگر نقص شنوایی زود تشخیص داده شــود، می‌توان از تجهیزات کمکی می‌تواند نصب شود. ارزیابی این نوع اختلالات باید در ماه‌های اول زندگی انجام شود و شــامل آزمایش انتشار اتوآکوســتیک خودکار[2] (AOAE) است؛ در نوزادانی که در آزمایش AOAE هیچ پاسخ قطعی وجود ندارد، آزمایش پاسخ شنوایی خودکار ساقه مغز صورت میگیرد.

1- Iron-chelation
2- Automated otoacoustic emission (انتشار خودکار گوشی–صوتی)

غربالگری ناقلین در جمعیت

غربالگری گسترده برای شناسایی ناقلین ناهنجاری‌های اتوزومال مغلوب در جمعیت‌های با میزان بروز بالا، برای اولین بار برای هموگلوبینوپاتی‌ها ارائه شد (فصل ۱۲) و امروزه به چندین ناهنجاری متعدد دیگر گسترش یافته است (جدول ۶-۱۱). دلیل منطقی پشت این برنامه‌ها این است که شناسایی ناقلین می‌تواند با مشاوره ژنتیکی مورد حمایت قرار گیرد، به طوری که از قبل می‌توان زوج‌های حامل را مطلع کرد که خطر ابتلاء ۱ به ۴ در فرزندان آنها وجود دارد. بعنوان مثال بیماری تای-ساکس در جامعه یهودیان ارتودوکس که پیش از این مورد بحث قرار گرفته است (فصل ۱۱)؛ اما این مورد به عنوان غربالگری «جمعیت» در نظر گرفته نمی‌شود. تجربه با SCT، موفقیت بسیار و شکستی را نشان می‌دهد که می‌تواند ناشی از برنامه‌های غربالگری با برنامه ریزی خوب یا ضعیف باشد.

تالاسمی

α- تالاسمی و β - تالاسمی در اثر سنتز غیر طبیعی زنجیره‌های گلوبین ایجاد می‌شوند زیرا جهش‌هایی در ژنهای α و β گلوبین و یا ناحیه پروموتر آنها رخ می‌دهد (فصل ۱۱)، و هر دو از وراثت اتوزومال مغلوب پیروی می‌کند. آنها در جنوب شرقی آسیا (α تالاسمی)، قبرس و منطقه مدیترانه، ایتالیا و شبه قاره هند (β تالاسمی) بسیار رایج هستند. در قبرس در سال ۱۹۷۴، میزان بروز بتا تالاسمی ۱ در ۲۵۰ (فراوانی ناقلین ۱ در ۸ می‌باشد) تولد بود. پس از معرفی یک برنامه غربالگری جامع برای تعیین وضعیت ناقلین در بزرگسالان، که از حمایت کلیسای ارتدوکس یونان برخوردار بود، بروز بیماری در کودکان بیش از ۹۵ درصد در عرض ۱۰ سال کاهش یافت. برنامه‌های مشابه در یونان و ایتالیا میزان بروز هموزیگوت‌های مبتلا را بیش از ۵۰ درصد کاهش داده است.

بیماری سلول داسی شکل

برخلاف پاسخ قبرسی‌ها به غربالگری بتا تالاسمی، تلاش‌های اولیه برای ارائه طرح تشخیصی در ناقلین سلول داسی‌شکل در آمریکایی‌های آفریقایی تبار فاجعه بار بود. مقالات آگاهی دهنده سبب شدند تا وضعیت حامل یا صفت سلول داسی شکل که معمولاً بی‌ضرر است، با بیماری هموزیگوت، که عوارض قابل توجهی را منتقل می‌کند، اشتباه گرفته شوند (فصل ۱۲). چندین ایالت آمریکا با تصویب قانونی، غربالگری سلول‌های داسی شکل را در افراد با منشاء آفریقایی - کارائیبی (سیاهپوستان) اجباری کردند و ناقلین از سوی کارفرمایان و شرکت‌های بیمه مورد تبعیض قرار گرفتند و در نتیجه برنامه‌های غربالگری کنار گذاشته شد. این تجربه بر اهمیت تضمین مشارکت داوطلبانه و ارائه اطلاعات و مشاوره کافی و مناسب تأکید می‌کند. مطالعات آزمایشی بعدی در ایالات متحده و کوبا نشان داده است که افراد با منشاء آفریقایی- کارائیبی کاملاً پذیرای برنامه‌های غربالگری سلول‌های داسی شکل می‌باشند.

جدول ۶-۱۱ اختلالات اتوزومال مغلوب مناسب برای غربالگری ناقلین در جمعیت

اختلال	گروه یا جامعه نژادی	تست
آلفا تالاسمی	چین و شرق آسیا	میانگین هموگلوبین گلبول قرمز و الکتروفورز هموگلوبین
بتا تالاسمی	شبه قاره هند و کشورهای مدیترانه	میانگین هموگلوبین گلبول قرمز و الکتروفورز هموگلوبین
بیماری سلول داسی شکل	آفریقایی- کارائیبی	آزمایش سلول داسی شکل و الکتروفورز هموگلوبین
فیبروز کیستیک	اروپایی ها	آنالیز جهش‌های رایج
بیماری تای - ساکس	یهودیان اشکنازی	هگزوزامینیداز A

فیبروز کیستیک

در اروپایی‌ها در جمعیت انگستان، فراوانی ناقلین فیبروز کیستیک (CF) حدود ۱ در ۲۵ است و جهش خذی فنیل آلانین ۵۰۸ (Phe508del)، ۷۵ % تا ۸۰% از کل هتروزیگوت‌ها را تشکیل می‌دهد. مطالعات ابتدایی که برای شناسایی ناقلین فیبروز کیستیک انجام شد، با نتایج کاملاً متنوعی همراه بودند. یک دعوت نامه کتبی غیررسمی منجر به پاسخ‌دهی ضعیفی در حدود ۱۰% می‌شود، در حالی که تماس فردی در ابتدایی بارداری، از طریق مکان عمومی یا کلینیک پیش از تولد (بارداری)، منجر به پذیرش بیش از ۸۰% افراد می‌شود. مطالعاتی برای بررسی نگرش‌های غربالگری CF در بین گروه‌های خاصی مانند فارغ‌التحصیلان مدارس و زنان در ابتدای دوره بارداری صورت گرفته است. دو روش برای غربالگری زنان باردار مورد توجه قرار گرفته است. اولین دستاورد را دو-مرحله‌ای[1] می‌نامند و مستلزم آزمایش مادران باردار در کلینیک‌های پیش از تولد می‌باشد. کسانی که نتایج آزمایش مثبت برای یک جهش شایع را دارند

1- Two step

(تقریبـا ۸۵% تمامی ناقلین فیبروز کیسـتیک)، از نتیجه اطلاع حاصل کردند و از آنها درخواسـت می‌شود که ازهمسر خود برای آزمایش دعوت کنند - مرحله دوم - در صورتی که مشخص شود هر دو فرد ناقل هسـتند، پیشـنهاد تشخیص پیش از تولد مطرح می‌گردد. این رویکرد این مزیت را داشـت که تمامی ناقلینی که مورد شناسـایی قرار می‌گیرند، از نتیجه خود آگاه شده و مطالعات خانوادگی بیشـتری - غربالگری آبشاری[1]- را می‌توان آغاز کرد. از دسـتاورد دوم غربالگـری زوجین[2] یاد می‌شـود. این ره‌یافت مسـتلزم آزمایش هم زمان هر دو زوج و افشای نتایج مثبت تنها در زمانی اسـت که مشخص شـود هر دو والد ناقل می‌باشند. به این طریق نگرانی و اضطراب کمتری ایجاد می‌شـود، اما فرصت پیشـنهاد آزمایش برای اعضاء خانواده در حالتی که تنها یک والد ناقل اسـت، از دسـت می‌رود. نتایج نشـان داد که هر دو روش غربالگری برای زنان باردار به طور مسـاوی قابل قبول است که میزان پذیرش آنها حدود ۷۰% می‌باشـد. با این حال، هیچ گونه غربالگری CF برای بزرگسالان در انگلستان در دسترس نیست و غربالگری نوزادان در حال حاضر انجام می‌شود.

جنبه‌های مثبت و منفی غربالگری جمعیت

غربالگـری جمعیت با کیفیت بالا، سـبب افزایش انتخاب آگاهانه می‌گردد و چشم انداز کاهش قابل توجهی در میزان بروز اختلالات ژنتیکی را ارائه می‌دهد. این امر باید با معایب بالقوه‌ای کـه ممکن اسـت از پیگیری‌های بیش از حد مشـتاقانه برنامه غربالگری با برنامه ریزی ضعیف و داوری نادرسـت ایجاد شود، سـنجیده شود (کادر ۴-۱۱). تجربه تا کنون نشان می‌دهد که در گروه‌های نسـبتاً کوچک و با آگاهی مناسـب، مانند قبرسی‌های یونان و یهودیان اشکنازی آمریکایی، از غربالگری جامعه استقبال می‌شود و هنگامی که به جمعیت‌های بزرگتر، غربالگری پیشنهاد می‌شود، نتایج دارای قطعیت کمتری می‌باشند.

پیگیری[3] ۳ سـاله بر روی حدود ۷۵۰ نفر که برای وضعیت ناقل فیبروز کیستیک در انگلستان غربال شده بودند، آشکار نمود که نتایج مثبت آزمایش باعث ایجاد اضطراب بی مورد نمی‌شود، هرچند برخی از ناقلین نسبت به سلامت عمومی خود درک نسبتاً ضعیفی داشتند. نتیجه نگران کننده‌تر این بود که تقریباً ۵۰% از افرادی که مورد آزمایش قرار گرفتند، نتوانستند به شکل صحیحی نتایج خود را به‌خاطر بیاورند و یا تفسیر کنند. این موضوع بر اهمیت مشاوره پیش از آزمایش و ارائه اطلاعات دقیق و صحیح تأکید دارد که به‌راحتی قابل پردازش و درک کامل می‌باشد.

1- Cascade screening
2- Couple screening
3- Follow up

کادر ۴-۱۱ مزایا و معایب بالقوه غربالگری ژنتیک جمعیت

مزایا

انتخاب آگاهانه
افزایش درک و شناخت بهتر
درمان زودهنگام در صورت امکان
کاهش تولد هموزیگوت‌های مبتلا

معایب و خطرات

فشار برای شرکت سبب بی اعتمادی و سوء ظن
بدنامی ناقلان (اجتماعی، بیمه و اشتغال)
ایجاد اضطراب نامناسب در ناقلان
اطمینان خاطر نامناسب در صورت عدم حساسیت ۱۰۰٪ آزمایش

ثبت ژنتیکی (Genetic Registers)

مراکز محلی ژنتیک، کار ثبت ژنتیکی -اطلاعات محرمانه- خانواده‌ها و افراد را براسـاس گروه‌هـای بیماری خاص بر عهده دارند. تفاوت اصلی در مقایسـه با سوابق پزشکی مرسوم، ارتباط با خویشـاوندان بیولوژیکی فرد است، چه تحت تأثیر بیماری قرار گرفته و مبتلا باشـند و چه تحت تأثیر قرار نگرفته باشند. آنها به مدیریت بیماران و خانواده‌ها بسـیار کمک می‌کنند و درخواست نابودی مـدارک در زمان معینی پس از مـرگ بیمار با مخالفت شـدیدی روبرو می‌شـود. محرمانه بودن و امنیت داده‌ها البته از اهمیت بالایی برخوردار اسـت. یکـی از عملکردهای مهم ثبت ژنتیکی، سـهولت شناسـایی سـریع بیماران واجد شرایط برای برنامه‌ها و شـیوه‌های غربالگری جدید یا اصلاح شـده اسـت، به عنوان مثال، در ژنتیک سـرطان (فصل ۱۴). به طور مشـابه، بیماران با تشـخیص یا فنوتیپ‌های خاص را می‌توان به آسانی برای پروژه‌هـای تحقیقاتی جدید یافت. موارد اسـتفاده از ثبت ژنتیکی در کادر ۵-۱۱ ذکر شـده اسـت. علاوه بر این، بسیاری از پایگاه‌های داده بین المللی ثبت جهش و فنوتیپ‌ها را تسـهیل می‌کنند، به عنوان مثال، پایگاه داده جهش ژنوم انسان[4].

پایـگاه داده GeneMatcher[5]، در ارتباط با بیماران مبتلا به بیماری نادر بسـیار ارزشمند است، که به نوبه خود امکان بررسی بیماری‌زایی جهش را ممکن می‌سازد.

4- (http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php)
5- (https://www.genematcher.org/)

کادر ۵-۱۱ نقش‌ها و مزایای ثبت ژنتیکی

- حفظ یک فرآیند ارتباطی بین خانواده و مرکز ژنتیک در صورت لزوم، و ارائه اطلاعات و پشتیبانی طولانی‌مدت
- ارتباط خویشاوندان بیولوژیکی برای درک خطرات ژنتیکی که ممکن است برای افراد اعمال شود و کمک به هماهنگی آزمایش‌های پیش بینی کننده و آزمایش پیش از تولد در صورت نیاز
- پیشنهاد تشخیص ناقلین به اعضای مرتبط خانواده در سن مناسب (به عنوان مثال، زنان جوان برای اختلالات وابسته به X)
- برنامه‌ریزی برای شروع (و ادامه) تحقیقات غربالگری مرسوم و مدیریت چند گرایشی در سن مناسب (به عنوان مثال، بیماری‌های ارثی قلبی)
- شناسایی سریع افراد واجد شرایط برای برنامه‌های غربالگری جدید یا اصلاح شده (به عنوان مثال، در ژنتیک سرطان) و به طور فزاینده‌ای، در درمان
- شناسایی آسان بیماران مناسب برای پروژه‌های تحقیقاتی جدید
- مشارکت در تلاشهای ملی و بین المللی برای جمع آوری اطلاعات در زمینه ژنومیک و در نتیجه مشخص شدن اهمیت داده‌های توالی DNA از طریق فنوتیپ مناسب

مفاهیم بنیادی

۱. غربالگری هدفمند یا خانوادگی در ژنتیک مربوط به افرادی است که به دلیل سابقه خانوادگی در معرض خطر نسبتاً بالایی قرار دارند. آزمایش مستقیم ژن اغلب امکان‌پذیر است، اما نقش اساسی در معاینه بالینی دقیق و تحقیقات بالینی تخصصی، مانند آزمایشات بیوشیمیایی و تصویربرداری وجود دارد.

۲. باید به مزایا و معایب آزمایش پیش از ظهور علائم یا پیش بینی کننده از نظر عملی و اخلاقی توجه شود.

۳. غربالگری جمعیت شامل پیشنهاد آزمایش ژنتیک برای همه اعضای یک جمعیت خاص است، با هدف جلوگیری از بیماری در آینده و ارائه انتخاب شخصی آگاهانه. یک تست غربالگری خوب دارای حساسیت و اختصاصیت بالایی است.

۴. مشارکت باید داوطلبانه باشد، و هر برنامه باید به طور گسترده و عادلانه در دسترس باشد، برای جمعیت مورد نظر قابل قبول باشد و با اطلاعات و مشاوره کامل پشتیبانی شود.

۵. غربالگری پیش از تولد بر اساس معاینه اولتراسوند در هفته‌های ۱۲ و ۲۰ بارداری به طور معمول در دسترس است، و همچنین آزمایش‌های ترکیبی برای آنالیز خطرات آنئوپلوئیدی مانند سندرم داون، که ممکن است منجر به انجام آمنیوسنتز برای آزمایش ژنتیکی جنین شود.

۶. غربالگری نوزادان برای فنیل کتونوری در دهه ۱۹۶۰ معرفی شد اما اکنون گسترش یافته است تا طیف وسیعی از بیماری‌های متابولیک و همچنین تست شنوایی را در بر گیرد.

۷. برنامه‌های غربالگری جمعیت برای ناقلین بتالاسمی منجر به کاهش عمده در میزان تولد هموزیگوت‌های مبتلا شده است. الگویی برای ارائه غربالگری سایر اختلالات با عوارض طولانی مدت و جدی فراهم کرده است.

۸. ثبت ژنتیکی به خوبی سازماندهی شده، وسیله موثری برای شناسایی افراد واجد شرایط آزمایش و برنامه‌های غربالگری با روش‌های جدید است.

سناریو بالینی ۱

برنامه غربالگری نوزادان برای یک بیماری متابولیک در حال بررسی و معرفی است که هنوز تحت پوشش برنامه فعلی قرار نگرفته است. معیارهای غربالگری زودهنگام، از نظر نیاز پزشکی، برآورده شده است.

داده‌های آزمایش جدید به شرح زیر است:

	مبتلا	غیرمبتلا
نتیجه آزمایش غربالگری		
مثبت حقیقی: ۱۱۵		مثبت کاذب: ۱۳۱۲
منفی کاذب: ۲۲		منفی حقیقی: ۴۶۰۳۶۴

در مورد این آزمایش، مقادیر موارد زیر :

حساسیت؟

ختصاصیت؟

ارزش پیش بینی کننده مثبت

سناریو بالینی ۲

با اشاره به سناریو بالینی ۱، تغییرات فنی آزمایش غربالگری انجام شده است و مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفته است.

داده‌های این آزمایش جدید اصلاح شده به شرح زیر است :

	مبتلا	غیر مبتلا
نتیجه آزمایش غربالگری		
مثبت حقیقی: ۸۳		مثبت کاذب: ۹۵۲۹
منفی کاذب: ۲		منفی حقیقی: ۴۶۰۱۰۴

در مورد این آزمایش تغییریافته، مقادیر موارد زیر :

حساسیت؟

ختصاصیت؟

ارزش پیش بینی کننده مثبت

کدام آزمون بهتر است، این آزمون یا آزمون قبلی (سناریوی بالینی ۱)، و چرا؟

فصل ۱۲

هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها

"خون عصاره‌ی بسیار ویژه‌ای است"

(نوشته یوهان ولفگانگ فون گوته از کتاب fausti)

برآورد شده است که سالیانه در جهان بیش از یک چهارم از میلیونها فردی که در سرتاسر جهان متولد می‌شوند، مبتلا به یکی از ناهنجاری‌های ساختار یا سنتز هموگلوبین (Hb)، تحت عنوان هموگلوبینوپاتی[1] هستند.در ابتدا شرایط مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری،مهاجرت را به همراه داشته و این شرایط تاثیرات جهانی را ایجاد کرده است. در حقیقت هموگلوبینوپاتی‌ها یک گروه از ناهنجاری‌هایی هستند که از توارث مندلی پیروی می‌کنند و بیشترین اثر را بر روی بیماری زایی و مرگ و میر دارند و به عنوان نمونه‌ای برای درک ما از آسیب شناسی (پاتولوژی) بیماری‌های وراثتی در سطح بالینی، پروتئینی و DNA هستند. حرکت (موبیلیتی)[2] جامعه مدرن به این معنی است که جوامع جدیدی با فراوانی بالای هموگلوبینوپاتی‌ها در کشورهایی وجود دارند که نرخ فراوانی این بیماری در جمعیت‌های بومی آنها بسیار پایین است. از آنجایی که این بیماریها نگرانی اصلی برای بهداشت عمومی هستند، لذا بسیاری از کشورها برنامه‌های غربالگری را معرفی کرده اند. در انگلستان و والز Wales، تقریبا ششصد هزار فرد ناقل سالم از انواع واریانت‌های Hb وجود دارند.

برای شناخت بهتر انواع مختلف هموگلوبینوپاتی‌ها و اثرات بالینی آنها، ابتدا لازم است به بررسی ساختار، عملکرد و سنتز Hb بپردازیم.

ساختمان هموگلوبین Hb

هموگلوبین یک پروتئین است که داخل گلبول‌های قرمز خون وجود دارد و مسئول انتقال اکسیژن است. تقریباً ۱۵ گرم Hb در هر ۱۰۰ میلی لیتر از خون یافت می‌شود که این موضوع آنالیز Hb را ساده می‌کند.

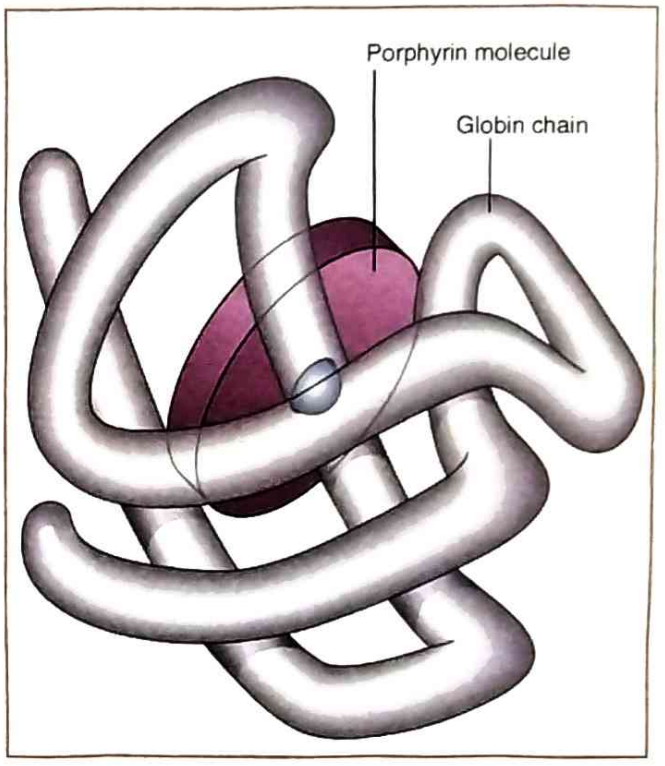
آنالیز پروتئین

در سال ۱۹۵۶، اینگرام[3] با جداسازی محصولات پپتیدی حاصل از تجزیه Hb انسانی توسط آنزیم پروتئولیتیک تریپسین، ۳۰ قطعه پلی پپتیدی مجزا از هم به دست آورد. تریپسین زنجیره‌های پلی‌پپتیدی را در محل اسیدهای آمینه آرژینین و لیزین برش می‌دهد.اما تا قبل از آن با آنالیز ۵۸۰ اسید آمینه موجود در Hb انسانی نشان داده شده بود که در مجموع در این پروتئین ۶۰ آرژینین و لیزین وجود دارد؛ این موضوع مطرح نمود که Hb از دو زنجیره پپتیدی یکسان ساخته شده است که در هر زنجیره آن ۳۰ آرژینین و لیزین وجود دارد.

تقریباً در همان زمان گزارشی منتشر شد که دو واریانت Hb، شامل Hb S و Hb Hopkins II، به‌طور هم‌زمان در برخی اعضاء یک خانواده وجود دارند. چندین عضو این خانواده که هر دو واریانت را دارا بودند، دارای کودکانی با Hb طبیعی، فرزندانی که برای یک واریانت Hb هتروزیگوت بودند و همچنین فرزندانی که همانند والدین خود به صورت هتروزیگوت‌های دوگانه برای هر دو واریانت Hb بودند. این مشاهدات شواهد بیشتری را در مورد این که حداقل دوجایگاه ژنی در تولید Hb انسانی نقش دارند، نشان داد.

بلافاصله پس از آن، توالی اسید آمینه‌ای انتهای آمین Hb انسانی تعیین شد و توالی‌های والین- لوسین و والین- هیستیدین با نسبت مولی برابر،به صورتی که دو مول از هر یک از این توالی‌ها از هر مول Hb، بدست می‌آید،در انتهای آمین قرار می‌گیرند. این موضوع با سنتز Hb انسانی به شکل یک تترامر

1- Hemoglobinopathy
2- Mobility
3- Ingram



شکل ۱-۱۲: شکل یک زنجیره گلوبین و ملکول پورفیرین متصل به هموگلوبین انسانی

متشکل از دو جفت پلی‌پپتید مختلف به نام‌های زنجیره α گلوبین و زنجیره β گلوبین سازگار بود.

با آنالیز محتوای آهن موجود در Hb انسانی مشخص شد که آهن ۰/۳۵% وزن آن را تشکیل می‌دهد و بر این اساس وزن مولکولی Hb انسانی حداقل Da ۱۶۰۰۰ محاسبه شد. اما، روش‌های فیزیکی وزن مولکولی Hb انسانی را در حدود Da ۶۴۰۰۰ نشان دادند که با ساختمان تترامری α2β2 پیشنهادشده سازگار می‌باشد که در آن هر زنجیره گلوبینی، گروه حاوی آهن، یعنی هِم،مربوط به خود را دارد (شکل ۱-۱۲).

محققین بعدی نشان دادند که Hb انسان‌های بالغ همچنین حاوی مقادیر کمی، (حدود ۳-۲ %) از کل hb است که حرکت الکتروفورزی متفاوتی نسبت به قسمت اعظم Hb انسانی دارد. بخش اصلی آن را Hb A و بخش کمتر را Hb A۲ نامیدند. مطالعات بعدی نشان دادند که Hb A۲ تترامری از دو زنجیره α و دو زنجیره پلی‌پپتیدی دیگر است که توالی اسید آمینه‌ای آن بسیار مشابه زنجیره β می‌باشد و این زنجیره دلتا نام گرفت.

بیان تکوینی هموگلوبین

با بررسی Hb جنین انسان مشخص شد که عمدتا حاوی هموگلوبینی است که از نظر حرکت الکتروفورزی متفاوت از Hb A طبیعی انسان بالغ است و Hb جنینی[1] یا Hb F نامیده شد. بررسی‌های بعدی Hb F نشان دادند که این هموگلوبین تترامری از دو زنجیره گلوبین α و دو زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل می‌شود که توالی آن شبیه زنجیره گلوبین β می‌باشد و گاما (γ) نامیده می‌شود. Hb F حدود ۰/۵ % هموگلوبین موجود در خون یک فرد بالغ را شامل می‌شود.

در بررسی Hb جنین‌های با سن حاملگی کمتر، انتولوژی (ساختار) و ترتیب ایجاد[2] هموگلوبین‌های مختلف رویانی، آشکار شد که اینها شامل:

Hb Gower I، Hb Gower II و Portland Hb، بودند که به طور گذرا با مقادیر متفاوت در زمان‌های مختلف بارداری تولید می‌شوند. این هموگلوبین‌ها در حقیقت تترامرهایی متشکل از ترکیب زنجیره‌های αیا شبه α موسوم به زنجیره‌های زتا (ζ) یا β و شبه بتا مانند زنجیره‌های گاما γ و اپسیلون (ε) هستند (جدول ۱-۱۲). برخلاف بیان گذرای زنجیره ζ و ε در اوایل دوران رویانی، ژن زنجیره α و γ در سرتاسر دوران تکوینی بیان می‌شوند و هرچه به انتهای دوره جنینی میرویم سطح بیان زنجیره بتا افزایش میابد (شکل ۲-۱۲).

ساختمان زنجیره گلوبین

آنالیز ساختمان زنجیره‌های گلوبینی مجزا ابتدا در سطح پروتئین صورت گرفت.

مطالعات پروتئینی

تعیین توالی اسید آمینه‌ای پلی‌پپتیدهای گلوبینی مختلف در دهه ۱۹۶۰ توسط محققین مختلفی انجام شد که نشان داد زنجیره گلوبین α حاوی ۱۴۱ اسید آمینه و زنجیره گلوبین β حاوی ۱۴۶ اسید آمینه است. و مشخص شد که اگرچه زنجیره‌های α و βتوالی اسید آمینه‌ای مشابهی دارند، ولی یکسان نیستند. آنالیز توالی اسید آمینه‌ای زنجیره δ نشان داد که ۱۰ اسید آمینه با زنجیره گلوبین β اختلاف دارد. و آنالیز مشابه بر روی زنجیره گلوبین γ نشان داد که این زنجیره نیز بسیار شبیه زنجیره گلوبین β است و با آن در ۳۹ اسید آمینه اختلاف دارد. علاوه بر این، مشخص شد که دو نوع HbF وجود دارد که در آنها زنجیره γ در موقعیت اسید آمینه ۱۳۶ می‌تواند حاوی اسید آمینه گلایسین یا آلانین باشد؛ لذا آنها را به‌ترتیب γ (G) و γ (A) نامیدند. آنالیز

1- Fetal Hb
2- Ontological

جدول ۱-۱۲ هموگلوبین‌های انسانی

مرحله تکوینی	هموگلوبین	ساختار	مقدار هموگلوبین در انسان بالغ (%)
رویانی (embryonic)	Gower I	ζ2ε2	–
	Gower II	α2ε2	–
	Portland I	ζ2γ2	–
جنینی	F	2γ2 α	<۱
بالغین	A	2β2 α	۹۸-۹۷
	A	2δ2 α	۳-۲

نسبی توالی زنجیره‌های ζ و ε در هموگلوبین رویانی نشان می‌دهد که ζ از نظر توالی اسید آمینه‌ای مشابه زنجیره α است، در حالی که ε مشابه زنجیره β می‌باشد.

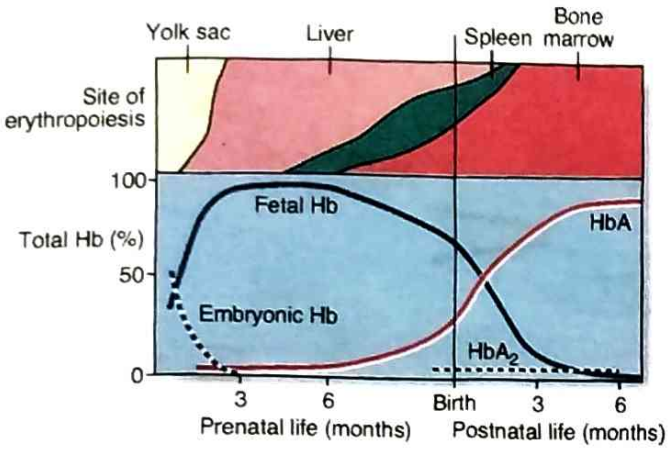
لذا به‌نظر می‌رسد دو گروه از زنجیره‌های گلوبینی، شبه α و شبه β وجود دارند که از یک ژن Hb اجدادی مشتق شده‌اند که طی دوره تکامل تغییر کرده است.

نقشه‌برداری ژن گلوبین

تجزیه و تحلیل یک واریانت الکتروفورزی هموگلوبین موسوم به Hb لپور به درک ما از چگونگی سازماندهی ژن‌های هموگلوبین بر روی کروموزم‌های انسان کمک کرد. مقایسه‌ی Lepore Hb تجزیه شده با تریپسین با Hb طبیعی نشان داد که زنجیره‌های α طبیعی هستند، ولی زنجیره‌های غیر α متشکل از توالی امینواسیدی شبه دلتا در انتهای آمین خود و توالی آمینو اسیدی شبه بتا در انتهای کربوکسیل خود هستند.

لذا مطرح شد که Lepore Hb می‌تواند یک زنجیره گلوبینی «ادغامی»[1] باشد که در نتیجه یک کراس اور نابرابر همراه با جفت‌شدن اشتباه ژن‌های گلوبین δ و β در طی میوز و به دلیل شباهت توالی این دو ژن و نزدیکی جایگاه ژن‌هایشان بر روی یک کروموزوم رخ داده است (شکل ۳-۱۲). در صورتی که این فرضیه درست باشد، می‌بایست یک هموگلوبین ادغامی Hb anti-Lepore نیز وجود داشته باشد که یک محصول ادغامی گلوبین δβ است که در آن زنجیره‌های گلوبین غیر α حاوی توالی‌های زنجیره β در انتهای آمین خود و توالی‌های زنجیره δ در انتهای کربوکسیل خود هستند. در اواخر دهه ۱۹۶۰، محققین در ژاپن Miyada Hb که یک واریانت الکتروفورزی Hb است را کشف کردند که طبق پیش‌بینی‌ها، وجود توالی گلوبین β را در انتهای

1- Fusion



شکل ۲-۱۲: هموگلوبین ساخته شده در طول تکوین و قبل و بعد از تولد. انواع مختلفی هموگلوبین رویانی وجود دارد

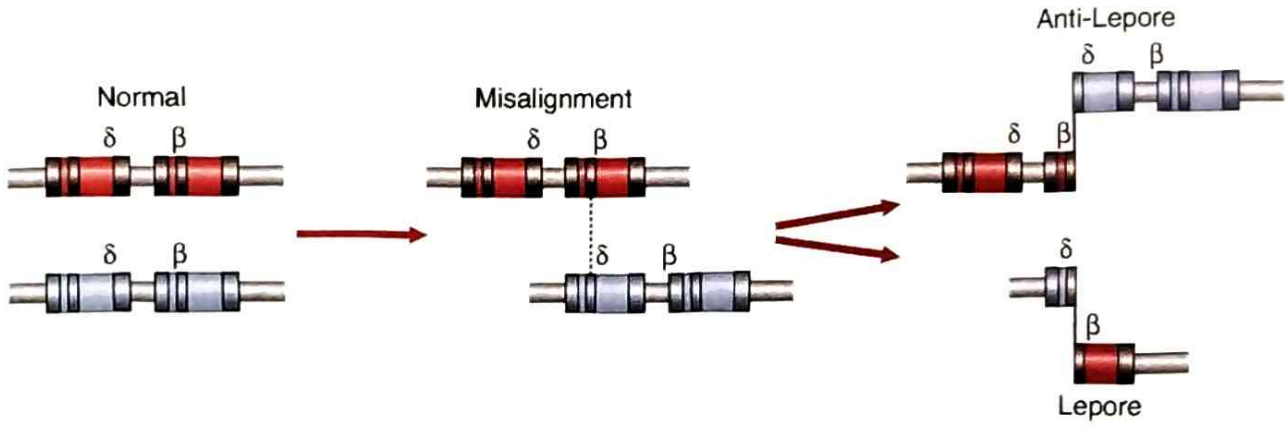
آمینو و توالی گلوبین δ را در انتهای کربوکسیل را نشان داد.

شواهد بیشتر در سطح پروتئین برای نقشه‌برداری فیزیکی ژن‌های گلوبینی انسان، با گزارش در مورد واریانت الکتروفورزی دیگر Hb، تحت عنوان Kenya Hb، فراهم شد. آنالیز توالی اسید آمینه‌ای این واریانت مطرح نمود که یک محصول ادغامی γ-β است که در آن یک کراس اُور در محلی بین اسید آمینه ۸۱ و ۸۶ دو زنجیره گلوبینی رخ داده است. این موضوع نشان داد که برای تولید این پلی‌پپتید ادغامی لازم است ژن ساختاری گلوبین γ از لحاظ فیزیکی در نزدیکی ژن گلوبین β قرار داشته باشد.

در خصوص نقشه‌برداری ژن‌های گلوبین α، شواهد کمی از مطالعات پروتئینی برای ارائه وجود داشت. وجود Hb A طبیعی در افرادی که براساس مطالعات خانوادگی می‌بایست برای یک واریانت زنجیره α خاص هموزیگوت یا هتروزیگوت‌های مرکب (دوگانه) اجباری (فصل ۷) باشند، وجود بیش از یک ژن گلوبین α را مطرح نمود. به‌علاوه، نسبت Hb تام حاصل از واریانت زنجیره α، در افراد هتروزیگوت این واریانت‌ها، کمتر از (۲۰%) نسبت مربوط به واریانت‌های زنجیره β (معمولاً بیش از ۳۰%) می‌باشد که وجود بیش از یک ژن ساختمانی گلوبین α را مطرح می‌کند.

ساختمان ژن گلوبین

تعیین جزئیات دقیق ساختار ژن‌های گلوبینی با استفاده از آنالیز DNA ممکن شده است. گلبول‌های قرمز نابالغ، یعنی رتیکولوسیت‌ها، منبع غنی از mRNA گلوبینی برای سنتز cDNA می‌باشند، و سایر موارد را کمتر می‌سازند! استفاده از cDNA گلوبین β برای مطالعات نقشه‌برداری محدود شده ملکول DNA اشخاص سالم نشان داد که ژن‌های گلوبینی غیر α (شبه بتا) در یک



شکل ۳-۱۲ مکانیسم کراسینگ اور نابرابر در تولید هموگلوبین لپور و آنتی لپور

قطعه kb ۵۰ بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ قرار دارند (شکل ۴-۱۲). کل این قطعه kb ۵۰ که حاوی ژن‌های ساختاری گلوبینی مختلف است شناخته شده است. نکته‌ای که مورد توجه قرار می‌گیرد وجود نواحی غیر عملکردی است. نواحی غیرعملکردی[1] دارای توالی‌های مشابه ژن‌های ساختمانی گلوبینی می‌باشد این توالی‌ها پیام قابل‌شناسایی ندارند و محصول پروتئینی هم تولید نمی‌کنند بنابراین ژن‌های کاذب(pseudogenes) می‌باشند.

مطالعات بر روی ژن‌های ساختمانی گلوبین α نشان داده‌اند که در حقیقت دو ژن ساختمانی گلوبین α، یعنی α۱ و α۲، بر روی کروموزوم ۱۶p وجود دارد (شکل ۴-۱۲ را ملاحظه کنید). توالی DNA، حتی با وجود این که زنجیره‌های گلوبین α رونویسی شده دارای توالی اسید آمینه‌ای یکسان هستند، وجود تفاوت‌های نوکلئوتیدی را بین این دو ژن نشان داده - که این حالت وجود دلیلی به نفع پدیده لغزش کد ژنتیکی (انحطاط) (degeneracy) می‌باشد. به‌علاوه، در سمت '۵ ژن‌های گلوبین α، ژن‌های کاذب α و ζ و همچنین در سمت '۳ ژن گلوبین α1، ژن گلوبین θ (تتا) وجود دارند. ژن تتا گلوبین که عملکرد آن ناشناخته است، مورد توجه قرار دارد زیرا برخلاف ژن‌های کاذب گلوبینی که بیان نمی‌شوند، ساختمان آن با بیان سازگار است. قابلیت بیان این ژن در بافت‌های اولیه سازنده گلبول قرمز (اریتروئیدی) نظیر کبد جنین و کیسه زرده مطرح شده است.

سنتز و تنظیم بیان هموگلوبین

براساس مطالعات ترجمه بر روی mRNA رتیکولوسیت‌ها مشخص شد که زنجیره‌های گلوبین α و β با نسبت‌های تقریباً برابری ساخته می‌شوند. هرچند، مطالعات سنتز زنجیره گلوبین در شرایط آزمایشگاه (in vitro) نشان داده که mRNA گلوبین β قدری نسبت به mRNA گلوبین α در سنتز پروتئین (ترجمه)، نتیجه بیشتری دارد. و این اختلاف در ترجمه با حضور مقادیر نسبتا بیشتر mRNA الفاگلوبین در سلولهای پیش‌ساز قرمز خون جبران می‌شود. به‌نظر می‌رسد که همانند دیگر ژن‌های یوکاریوتی، مهمترین سطح تنظیم بیان ژن‌های گلوبینی در سطح رونویسی می‌باشد.

زمان‌بندی و الگوی مختص بافت بیان ژن‌های گلوبین در حال رشد به ناحیه‌ی کنترل جایگاه[2](lcr) نسبت داده می‌شود.

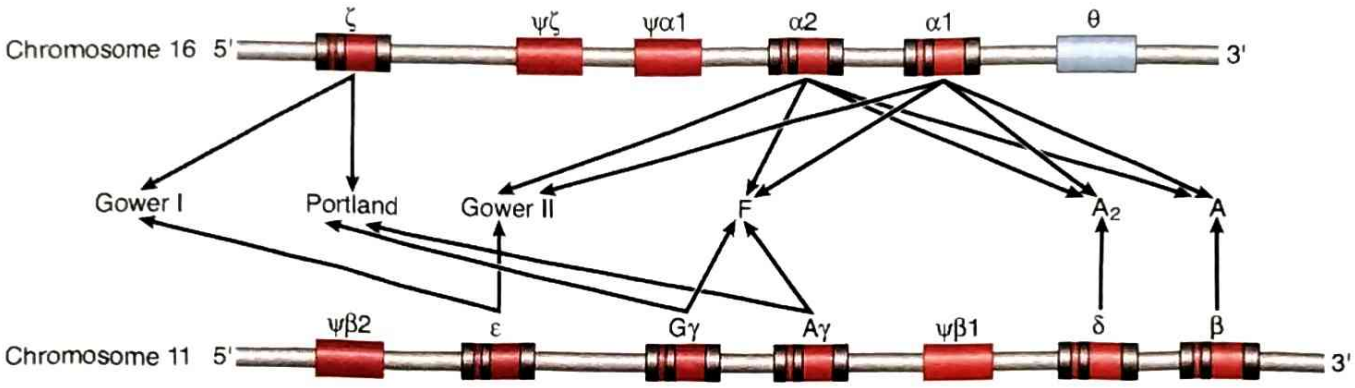
علاوه بر توالی‌های پروموتری در نواحی کناری '۵ ژن‌های گلوبینی گوناگون، توالی‌هایی به فاصله ۲۰-۶ کیلوباز در '۵ ژن گلوبین ε وجود دارند که برای بیان انواع مختلف ژن‌های گلوبینی شبه β که سازنده lcr هستند، ضروری هستند. این ناحیه، تبدیل (switching) ژن‌های گلوبینی شبه -β در طول تکوین را تنظیم می‌کند. ناحیه‌ی مشابه‌ای در '۵ ژن‌های گلوبین α دخیل در کنترل بیان آنها وجود دارند که در هر دو مورد در اتصال پروتئین‌ها و عوامل رونویسی دخیل در تنظیم بیان ژن‌های گلوبینی نقش مهمی خواهند داشت.

ناهنجاری‌های هموگلوبین

ناهنجاری‌های هموگلوبین انسانی را می‌توان به دو گروه اصلی تقسیم کرد: (۱) واریانت‌های ساختمانی زنجیره گلوبین نظیر بیماری سلول داسی شکل و (۲) ناهنجاری‌های سنتز زنجیره‌های گلوبین که به آن تالاسمی می‌گویند.

1- Nonfunctional

2- Locus control region



شکل ۴-۱۲ مناطق α وβ گلوبین بر روی کروموزومهای ۱۶ و ۱۱ که نشان دهنده ساختار ژنها و سودوژنها (ψ) و انواع هموگلوبین‌های تولید شده می‌باشد.

ناهنجاری‌های/واریانت‌های ساختاری

اینگرام در سال ۱۹۷۵ نشان داد که تفاوت بین Hb A و Hb S در جایگزینی والین به‌جای اسید گلوتامیک در زنجیره β می‌باشد. در سال ۲۰۰۱، پایگاه داده‌های HbVar در Globin Gene Server (http://globin.Bx.Psu.edu) ایجاد شد و تاکنون بیش از ۱۳۰۰ واریانت الکتروفورتیک Hb مطابق با نوع جهش توصیف شده‌اند (جدول ۲-۱۲). اکثر این واریانت‌های الکتروفورزی، به دلیل جایگزینی‌های تک آمینواسیدی ناشی از یک جهش نقطه‌ای بوده و نادر هستند و ارتباطی با بیماری‌های بالینی ندارند. البته تعدادی از آنها با بیماری مرتبط بوده و در برخی از جمعیت‌ها نسبتا شایع هستند

انواع جهش‌ها

جهش نقطه‌ای یک جهش نقطه‌ای[1] که سبب جایگزینی یک اسید آمینه با اسید آمینه دیگر می‌شود، می‌تواند منجر به تولید هموگلوبین تغییریافته نظیر هموگلوبین S، C یا E می‌گردد که جهش در این هموگلوبین‌ها از نوع بد معنا (missense) می‌باشد.

حذف تعدادی واریانت Hb وجود دارند که در آنها یک یا چند اسید آمینه در یکی از زنجیره‌های گلوبینی حذف[2] شده‌اند برای مثال Freiburg Hb. درج برعکس، واریانت‌هایی وجود دارند که در آنها به‌دلیل درج (مضاعف شدن)[3]، زنجیره‌های گلوبینی طویل‌تر از حالت طبیعی هستند (فصل ۲)، برای مثال، Grady Hb.

جهش تغییر چارچوب جهش‌های تغییرچارچوب[4] مستلزم اختلال در چارچوب طبیعی خواندن کدون‌های سه تایی می‌باشد، یعنی افزودن یا برداشتن تعدادی باز که مضرب صحیحی از سه نباشند (فصل ۲). در این حالت، ترجمه mRNA ادامه می‌یابد تا یک کدون خاتمه در داخل چارچوب خوانده شود. این واریانت‌ها می‌توانند سبب تولید یک زنجیره گلوبینی طویل‌تر یا کوتاه‌تر شوند.

خاتمه زنجیره جهشی در خود کدون خاتمه می‌تواند منجر به تولید یک زنجیره گلوبینی بلندتر شود، برای مثال Hb Spring Constant **پلی‌پپتیدهای ادغامی** پلی‌پپتیدهای ادغامی[5]، مثل هموگلوبین‌های Lepore و Kenya، در نتیجه کراس اور نابرابر در میوز رخ می‌دهند.

جنبه‌های بالینی

برخی از واریانت‌های هموگلوبین با بیماری‌ها مرتبط هستند، موارد شایع‌تر آنها در جدول ۳-۱۲ نشان داده شده‌اند. ولی بسیاری از آنها بدون ضررند و در ضمن بررسی‌های جمعیتی مورد شناسایی قرار گرفته‌اند.

وقتی جهش در داخل زیرواحدهای گلوبینی، در نزدیکی پاکت هِم یا در نواحی تماس بین‌زنجیره‌ای رخ دهد می‌تواند منجر به تولید مولکول Hb ناپایداری شود که در گلبول قرمز خون رسوب کرده و با آسیب‌رساندن به غشاء منجر به همولیز سلول گردد. به شکل دیگر، جهش‌ها می‌توانند با عملکرد طبیعی Hb در انتقال اکسیژن تداخل کرده و منجر به افزایش یا کاهش تمایل به اکسیژن شده و یا تولید هموگلوبینی کند که در شکل احیاءشده خود پایدار است و به آن مت‌هموگلوبین، گفته می‌شود.

واریانت‌های ساختاری هموگلوبین که با تکنیک‌های الکتروفورزی شناسایی می‌شوند، احتمالاً تنها بخش کوچکی

1- Point mutation
2- Delete
3- Insertions
4- Frameshift mutation
5- Fusion polypeptides

جدول ۲-۱۲ ساختار انواع هموگلوبینها

انواع جهشها	مثالها	تغییرات زنجیره و اسیدهای آمینه
نقطه‌ای (بیش از ۲۰۰ تنوع (واریانت)	HbS	زنجیره β، تبدیل والین (ششمین اسید آمینه) به والین
	HbC	زنجیره β، تبدیل والین (ششمین اسید آمینه) به لیزین
	HbE	زنجیره β، تبدیل والین (بیست وششمین اسید آمینه) به لیزین
حذفی (زنجیره کوتاه شده)	Hb Feriburg	زنجیره β، حذف بیست وسومین اسید آمینه تا صفر
	Hb Lyon	زنجیره β، حذف هفدهمین یا هجده امین اسید آمینه تا صفر
	Hb Leiden	زنجیره β، حذف ششمین یا هفتمین اسید آمینه تا صفر
	Hb Gunhill	زنجیره β، حذف ۹۲ تا ۹۶ یا ۹۳ تا ۹۷ امین اسید آمینه تا صفر
اضافه شدن (زنجیره بلند شده)	Hb Grady	مضاعف شدگی ۱۱۶ تا ۱۱۸ (گلوتامات فنیل آلانین و ترئونین)
تغییر چهارچوب (حذف یا درج مضارب	Hb Tak,Hb Cranston	aβ +۱۱ اسید آمینه، از بین رفتن کدون خاتمه و قرارگیری دو جفت باز درون کدونهای ۱۴۷-۱۴۶
بیش از سه جفت باز)	Hb Wayne	aα +۵ اسید آمینه، به دلیل حذف کدون خاتمه به دلیل حذف یک جفت باز در کدونهای ۱۳۹/۱۳۹
	Hb Mckees Rock	aβ -۲ اسید آمینه، جهش نقطه ایی در اسید آمینه ۱۴۵ که سبب ایجاد کدون خاتمه زودهنگام شده است.
خاتمه زنجیره	Hb Constant spring	aα +۳۱ اسید آمینه، جهش نقطه ایی در کدون خاتمه
زنجیره ادغامی (به دلیل کراسینگ اور نابرابر)	Hb Lepore/anti Lepore	زنجیره غیر α حاوی اسیدهای آمینه شبیه δ در N ترمینال خود است و اسیدهای آمینه زنجیره β در انتهای C ترمینال است و در Anti lepore برعکس است.
	Hb Kenya/anti Kenya	زنجیره غیر α حاوی اسیدهای آمینه شبیه γدر N ترمینال خود است و اسیدهای آمینه زنجیره شبه β در انتهای C ترمینال است و در Anti kenya برعکس است.

از تعداد کل واریانت‌هایی را شامل می‌شوند که وجود دارند، زیرا پیش‌بینی می‌شود که تنها یک سوم جهش‌های احتمالی هموگلوبینی باعث تغییر بار در مولکول Hb شده و به وسیله‌ی الکتروفورز قابل ردیابی هستند (شکل ۵-۱۲).

بیماری سلول داسی

هرچند کم‌خونی همولیتیک ارثی (بیماری سلول داسی[1] (SC)) برای اولین بار به طور بالینی در اوایل قرن بیستم شناسایی شد، ولی در سال ۱۹۴۰ بود که ذکر شد گلبول‌های قرمز خون افراد مبتلا به بیماری سلول داسی در هنگام مشاهده با نور پولاریزه در زیر میکروسکوپ نور را به صورت مضاعف می‌شکنند (تبدیل به دو نوع اشعه می‌کند)؛ که ایجاد این حالت به دلیل پلی مریزاسیون هموگلوبین داسی شکل است این شکل از هموگلوبین تحت شرایط فقدان اکسیژن شکل گلبول‌های قرمز را تغییر می‌دهد و به همین دلیل داسی شکل نامیده می‌شوند (شکل ۶-۱۲). لینوس پائولینگ[2] در سال ۱۹۴۹ با استفاده از الکتروفورز نشان داد که افراد مبتلا به بیماری سلول داسی شکل که دارای هموگلوبین s هستند، این هموگلوبین حرکت متفاوتی نسبت به Hb A دارد

جنبه‌های بالینی بیماری SC

بیماری سلول داسی که به طریق اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد، شایع‌ترین هموگلوبینوپاتی است و بیش از ۱۱۰۰۰ فرد مبتلا توسط ثبت ملی هموگلوبینوپاتی در انگلستان ثبت شده اند. ثبت نام داوطلبانه می‌باشد بنابراین ممکن است شیوع واقعی بیشتر باشد. در انگلستان تقریباً ۲۵۰۰۰۰ نفر حامل (صفت سلولی داسی) باشند که غلبه با افرادی است که منشأ آفریقایی - کارائیبی دارند. بیماری فوق خصوصاً در نواحی اندمیک مالاریا در جهان شایع است. حضور انگل پلاسمودیوم فالسی پاروم[3] بی‌فایده می‌باشد زیرا باور براین است که گلبول‌های قرمز افراد هتروزیگوت SC

1- Sickle-cell disease

2- Linus Pauling

3- plasmodium falciparum

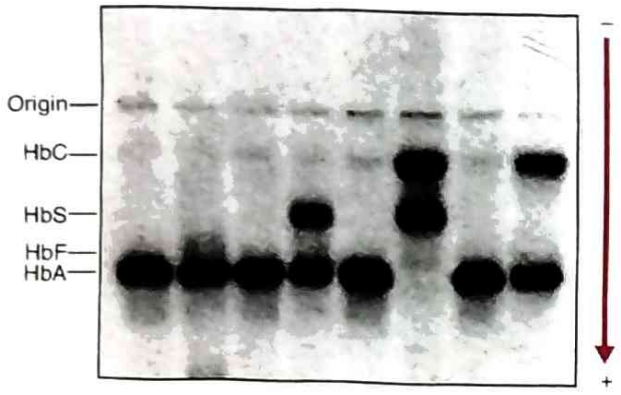
جدول ۳-۱۲ اختلالات عملکردی واریانت ساختاری هموگلوبین

موارد بالینی	مثالها
کم خونی همولیتیک	
کم خونی داسی شکل	بیماری HbS/S و HbS/O، HbS/C (عرب)، HbS/D (پنجاب)، HbS/β – تالاسمی، HbS/Lepore سایر جهشهای کمیاب هموزیگوت داسی شکل شامل HbS–Antille و HbS–man.
هموگلوبین ناپایدار	Hb Koln Hb Gun Hill Hb Bristol
سیانوزیس	
Hb M(مت هموگلوبین)	Hb M(Boston)
تمایل کم به اکسیژن	Hb M(Hyde park) Hb kansas
پلی سایتمی	
تمایل زیاد به اکسیژن	Hb Chesapeak Hb Heathrow

آنتی‌ژن‌های مالاریایی یا آنتی‌ژن‌های خودی تغییریافته را با کارآیی بیشتر بیان می‌کنند که منجر به حذف سریعتر سلول‌های انگلی را گردش خون می‌گردد. هتروزیگوت‌های SC تا حدی در برابر حملات مالاریایی محافظت می‌شوند و از لحاظ زیستی شایستگی بیشتری دارند بدین معنا که ژن SC می‌تواند به نسل بعد انتقال یابد. این مسئله با گذشت زمان منجر به فراوانی نسبتاً بالای ژن در نواحی آلوده به مالاریا می‌شود (فصل ۷ را ملاحظه کنید).

تظاهرات بالینی عبارتند از: بحران دردناک سلول داسی[1]، بحران قفسه سینه، بحران آپلاستیک، بحران جدا ساختن طحالی، نعوظ دائم (priapism)، بیماری شبکیه، سکته مغزی. فشارخون بالای ریوی ممکن است رخ دهد و این امکان وجود دارد که نارسایی قلبی با آنمی شدید در طی بحران برداشت طحالی یا بحران آپلاستیک همراه باشد. تمامی اینها ناشی از گلبول‌های قرمز داسی شکل و تغییرشکل یافته است که توانایی کمتری برای تغییرشکل داشته و تمایل دارند شریان‌های کوچک را مسدود کنند، بنابراین ذخیره‌ی اکسیژن بافتی را کم می‌کند (شکل ۷-۱۲). سلول‌های داسی‌شده با غشای سلولی آسیب دیده به وسیله سیستم رتیکولواندوتلیال برداشته می‌شوند و بقای کمتر

1- sickle cell crisis

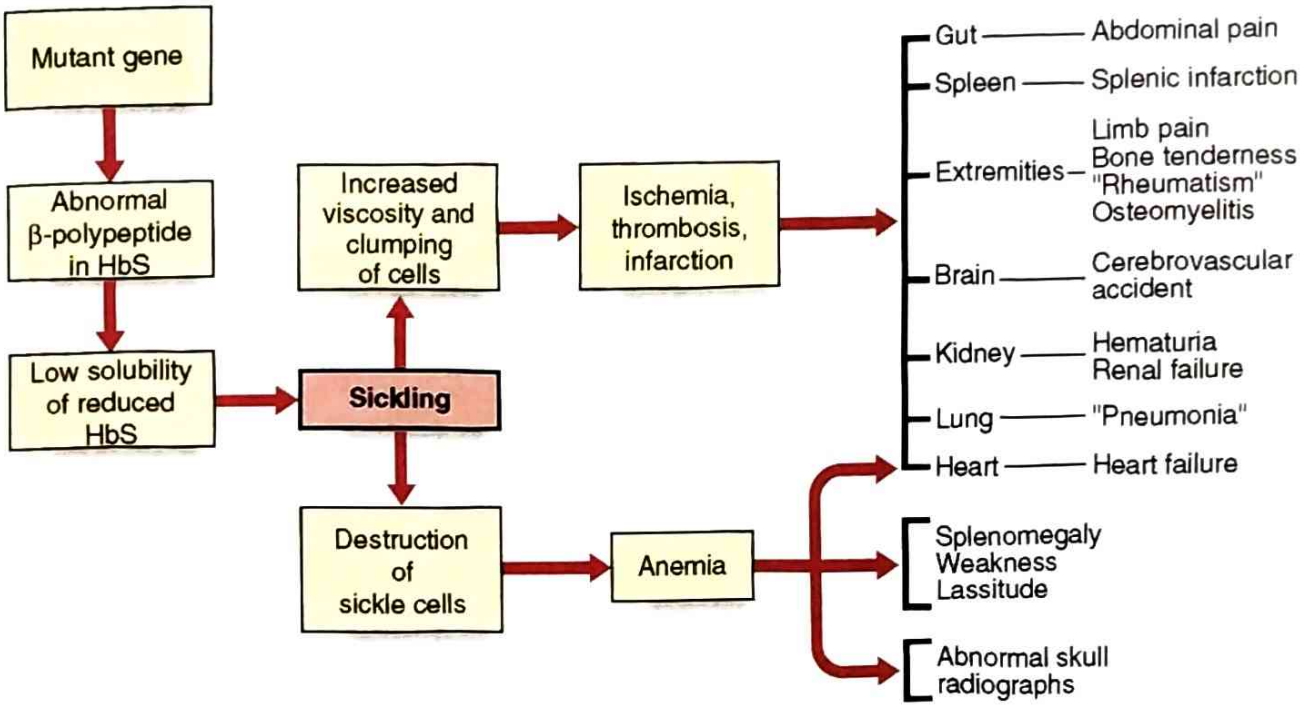


شکل ۵-۱۲ الکتروفورز هموگلوبین که هموگلوبین A، C و S را نشان می‌دهد.

شکل ۶-۱۲ فیلم خون داسی شکل در گلبولهای قرمز در بیماری کم خونی داسی شکل. سلول داسی شکل با پیکان مشخص شده است.

گلبول قرمزسبب برداشت و جایگزینی سریع الاثر گلوبول‌های قرمز و به دنبال آن کم خونی می‌شود.

بحران داسی، امید به زندگی را کم می‌کند بنابراین شناسایی اولیه و درمان آن حیاتی است. پنی‌سیلین V به عنوان یک داروی پیشگیری کننده برای جلوگیری از خطر عفونت خون (Sepsis)، خصوصا در ارتباط با پنوموکوک، توصیه می‌شود که به مدت ۳ ماه استفاد گردد زیرا سطح هموگلوبین جنینی کاهش یافته و کاهش عملکرد طحال رخ می‌دهد. پیشگیری مادام العمر توصیه می‌شود، اگرچه شواهد مفید در بزرگسالان مبهم می‌باشد. افراد مبتلا نیز باید برنامه واکسیناسیون مناسب را دنبال کنند. اگرچه در حال حاضر شواهد کمی در مورد مزایای آن وجود دارد، ولی بیماران به استفاده از اسید فولیک تشویق می‌شوند. زیرا همولیز مزمن گردش فولات را افزایش می‌دهد و جایگزینی فولات آپلازی مغز استخوان را کم می‌کند. رویکرد مفید دیگر، استفاده از هیدروکسی



شکل ۷-۱۲ اثرات پولیوتروپیک ژن کم خونی داسی شکل

اوره یک ترکیب شیمیایی ساده با مصرف خوراکی می‌باشد. نشان داده شده اســت که مصرف روزانه آن می‌تواند سطوح HbF را از طریق القای فارماکولوژیکی افزایش دهد و ســبب کاهش تعداد بحران‌های دردناک و کاهش نیاز به تزریق خون می‌شــود. نشان داده شــده اســت که درصد HbF، شــدت بالینی بیماری SC را پیش‌بینی می‌کند و مانع از داسی شدن درون سلولی می‌گردد که انسداد رگ و همولیز را کاهش می‌دهد. پیشنهاد گردیده است که آســتانه‌ی بالقوه HbF ۲۰% برای جلوگیری از عود وقایع انسداد رگ مورد نیاز است. هیدروکسی اوره در بیماران با بحران دردناک راجعه که بر زندگی روزمره تأثیر می‌گذارد در افرادی که با بیش از سه رخداد (episode) درد حاد در یک دوره ۱۲ ماهه پذیرش شده اند ویا در اشــخاصی که دو یا چند رخداد (episode) ســندرم حاد قفسه ســینه دارند، توصیه می‌گردد. بیمار به دلیل خطر سرکوب مغز اســتخوان نیاز به نظارت دقیق دارد و افراد در سنین باروری باید با ارائه روش مناســب پیشگیری از بارداری، از اثر تراتوژنیک دارو مطلع باشند. انتقال سلول بنیادی تنها درمان برای کم خونی داسی شکل می‌باشــد و در برخی از بیماران می‌تواند مورد توجه قرار بگیرد اما نیاز به اهدا کننده خواهر یا برادر همســان دارد. در انگلستان، اگر اهدا کننده‌ای در دسترس باشد، این موارد در افراد زیر ۱۷ سال مبتلا به بیماری مغزی داسی شکل، یا بیماری شدید سلول داسی شکل که به هیدروکسی اوره پاسخ نداده است کاربرد دارد. شــواهد منتشر شده بقای بیماران را ۷۵ تا ۸۴ درصد پس از پیوند نشان می‌دهد.

صفت سلول داسی

حالت هتروزیگوس یا حامل برای آلل سلول داسی را صفت سلول داســی[1] گویند و عموماً همراه با خطر جدی برای سلامتی نیستند به هر حال خطر انســداد عروقی در شرایط محرومیت از اکسیژن وجود دارد. ناقلین بایستی از صعود به ارتفاع و مسافرت با هواپیما اجتناب کنند. و در صورت نیاز به بیهوشی بایستی تیم‌های پزشــکی را از وضعیت خود مطلع کنند و در صورت فعالیت شدید ورزشی از خستگی شدید بایستی اجتناب کنند.

اساس جهشی بیماری سلول داسی

آمینواســید والیــن در موقعیت ششم زنجیــره گلوبین β باگلوتامیک اســید جایگزین می‌شــود که نتیجه‌ی تغییر بدمعنی GAG به GTG اســت که به آسانی توسط PCR ردیابی می‌شود. در UK نیز همانند جاهای دیگــر، برنامه‌های غربالگری پیش از تولد و نوزادی برای شناسایی حاملین صورت می‌گیرند (فصل ۱۱ را ملاحظه کنید).

ناهنجاری‌های سنتز هموگلوبین

تالاســمی‌ها شــایع‌ترین تک گروه ناهنجاری‌های وراثتی انســانی هســتند که در افرادی از نواحــی مدیترانه، خاورمیانه، شبه‌قاره هنــد و آسیای جنوب شرقی دیده می‌شود. تالاسمی‌ها

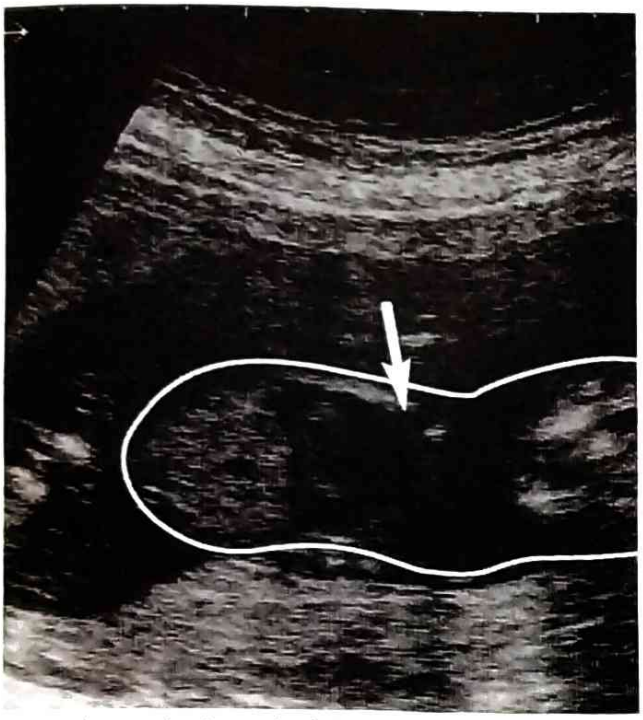
1- sickle-cell trait

گروه ناهمگنی از ناهنجاری‌ها هستند و براساس زنجیره یا زنجیره‌های گلوبینی مشخصی که میزان سنتز آنها کاهش‌یافته است، طبقه‌بندی می‌شوند؛ برای مثال، α-، β- و δβ- تالاسمی. در تمامی اشکال تالاسمی‌ها، پاتوفیزیولوژی مشابه است هرچند که زنجیره‌های مازاد α نسبت به زنجیره‌های مازاد β، همولیتیک‌تر می‌باشند. عدم تعادل در تولید زنجیره گلوبین منجر به تجمع زنجیره‌های گلوبینی آزاد در پیش‌سازهای مربوط به گلبول‌های قرمز خون می‌شود که نامحلول شده و با رسوب منجر به همولیز گلبول‌های قرمز خون، یعنی کم‌خونی همولیتیک، می‌شود که همراه با هیپرپلازی جبرانی مغز استخوان می‌باشد.

α -تالاسمی

α - تالاسمی حاصل کاهش تولید زنجیره‌های گلوبین α است. این ناهنجاری بیشتر در افرادی از آسیای جنوب شرقی دیده می‌شود. اما در مدیترانه، خاورمیانه، هند و زیرمنطقه Sahara آفریقا نیز شایع است و فراوانی حاملین در محدوده‌ی ۱۵% تا ۳۰% می‌باشد. دو نوع اصلی α -تالاسمی وجود دارد که از نظر شدت با یکدیگر متفاوت هستند. در شکل شدید، هیچ زنجیره α -گلوبینی تولید نمی‌شود که همراه با مرگ جنین در داخل رحم می‌باشد؛ این مرگ نتیجه ادم وسیع ناشی از نارسایی قلبی به‌واسطه کم‌خونی شدید داخل رحمی است که هیدروپس فتالیس[1] نامیده می‌شود (شکل ۸-۱۲). آنالیز هموگلوبین موجود در جنین‌های مبتلا به هیدروپس فتالیس نشان می‌دهد که این هموگلوبین تترامری از زنجیره‌های گلوبین γ- است که به آن Barts Hb گفته می‌شود. اشکال ملایم‌تر تالاسمی α با ادامه حیات سازگارتر هستند؛ علی‌رغم این که در این حالت یک زنجیره گلوبین α تولید می‌شود، ولی همچنان به‌طور نسبی مقادیر مازادی از زنجیره‌های گلوبین β وجود دارد که منجر به تولید تترامر گلوبین β می‌شود که آن را H Hb و حالت ایجادشده را بیماری H Hb می‌گویند. تمایل هر دو تترامر گلوبینی Barts Hb و H Hb به اکسیژن مشابه میوگلوبین است و به‌طور طبیعی اکسیژن را در بافت‌های محیطی آزاد نمی‌کنند. به‌علاوه، H Hb ناپایدار بوده و با رسوب منجر به همولیز گلبول‌های قرمز خون می‌شود. HbH از نظر شدت، خفیف تا متوسط است و معمولاً به درمان نیاز ندارد، مگر در دوره‌های استرس شدید ناشی از استرس، به عنوان مثال در بارداری یا عفونت جدی.ناقلین آلفا تالاسمی به عنوان صفت الفا تالاسمی شناسایی می‌شوند که هر دو می‌توانند نامگذاری

1- hydrops fatalis



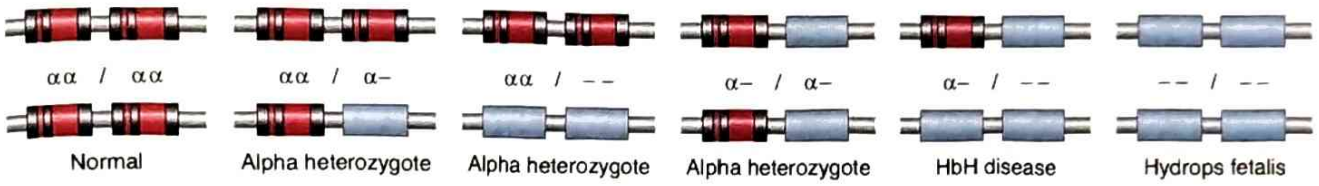
شکل ۸-۱۲ اسکن اولترا سونوگرافی از سطح تاجی سر (به سمت راست) و سینه جنین مبتلا به هیدروپس فتالیس که به دلیل فرم شدید تالاسمی رخ داده است. هموگلوبین بارت مقدار زیادی از احتباس مایع مایع در جنب را نشان می‌دهد.

شوند به صورت α- / αα [(α+)] یا (α- / -α) یا (α۰ —/αα

اساس جهشی آلفا-تالاسمی

فقدان سنتز زنجیره α در جنین هیدروپیک و فقدان جزیی در بیماری HbH با استفاده از مطالعات کمّی mRNA حاصل از رتیکولوسیت‌ها تایید گردید. مطالعاتی که هیبریدیزاسیون کمّی cDNA گلوبین α دارای برچسب رادیواکتیو را با DNA حاصل از جنین‌های هیدروپیک و در بیماری HbH مقایسه می‌کنند با حذف ژن‌های گلوبین α سازگاربودند که از طریق مطالعات نقشه‌برداری محدود کننده معین شد بر روی کروموزوم ۱۶p قرار دارند. اشکال مختلف تالاسمی α اصولاً در نتیجه‌ی حذف یک یا تعداد بیشتری از این ژن‌های ساختاری به وجود می‌آیند (شکل ۹-۱۲) و تصور براین است که حذف‌ها ناشی از وقایع کراس‌اور نابرابر در میوز می‌باشند- به احتمال زیاد جایی اتفاق می‌افتند که ژن‌های با توالی‌های همولوگ در نزدیکی هم قرار می‌گیرند. تأیید این فرضیه از یافتن محصولات دیگر چنین واقعه‌ای می‌آید (به عبارتی افرادی که سه ژن ساختاری گلوبین α آن‌ها بر روی یک کروموزوم قرارگرفته‌اند).

این مشاهدات منجر به شناسایی دو شکل خفیف‌تر α- تالاسمی شدند که با کم‌خونی همراه نیستند و تنها به‌واسطه وجود زودگذر Hb Barts در نوزادان قابل جستجو می‌باشند. نتایج



شکل ۹-۱۲ ساختار ژنی α گلوبین نرمال و دارای حذف در اشکال مختلف آلفا تالاسمی

مربوط به مطالعات نقشه‌برداری DNA ژن‌های گلوبین α نشان داده‌اند که این اشکال خفیف‌تر α- تالاسمی‌ها ناشی از حذف یک یا دو ژن گلوبین α می‌باشند. گاهی اوقات جهش‌های نقطه‌ای غیرحذفی در ژن‌های گلوبین α و نیز جهش‌هایی در ناحیه '۵ رونویسی، به‌عنوان علت ایجادکننده α- تالاسمی یافت شده‌اند.

یک استثناء در این طبقه‌بندی - α تالاسمی‌ها، واریانت Hb Constant Spring می‌باشد که نام آن مربوط به شهری در ایالات متحده است که اولین فرد مبتلا به این واریانت ساکن آن بود. این عارضه به‌عنوان یک واریانت الکتروفورتیک در فرد مبتلا به بیماری Hb H یافت شد. Hb Spring Constant ناشی از جهشی در کدون خاتمه طبیعی در موقعیت ۱۴۲ ژن گلوبین α است که ترجمه mRNA گلوبین α تا رسیدن به کدون خاتمه دیگر ادامه می‌یابد که منجر به تولید یک زنجیره گلوبین α با طول بلند غیرطبیعی می‌شود. به‌علاوه، این مولکول mRNA گلوبین α غیرطبیعی، ناپایدار است که همراه با کمبود نسبی زنجیره‌های α و در نتیجه وجود تترامر β گلوبین، Hb H، می‌باشد.

β - تالاسمی

تا اینجا اینگونه نتیجه گیری می‌شود که β -تالاسمی حاصل کاهش تولید زنجیره گلوبین β است. تولید این زنجیره‌ها ممکن است کاهش یابد یا اصلا تولید نشود، که به ترتیب با (β^+) و (β^0)، مشخص می‌شوند. افراد هموزیگوس برای جهش‌های β۰ - تالاسمی، مبتلا به یک کم‌خونی شدید می‌باشند که وابسته به انتقال خون هستند. تقریباً ۱:۱۰۰۰ ساکنین اروپای شمالی حامل تالاسمی β هستند و در UK سالیانه ۲۰ تا ۳۰ کودک مبتلا به تالاسمی β۰ متولد می‌شوند و حدود ۱۰۰۰ فرد مبتلا به این عارضه زندگی می‌کنند. تقریباً ۳۰۰۰۰۰ حامل در انگلستان، اساساً قبرس، هند، پاکستان، بنگلادش یا چین وجود دارند.

اساس جهشی β- تالاسمی

β- تالاسمی به‌ندرت ناشی از حذف ژنی است و برای تعیین پاتولوژی مولکولی نیاز به تعیین توالی DNA می‌باشد. نشان داده شده است که بیش از ۳۰۰ جهش مختلف مسبب -β تالاسمی هستند که عبارتند از: جهش‌های نقطه‌ای، درج‌ها و حذف‌های جفت باز. این جهش‌ها در چندین محل، هم در داخل قسمت‌های کدکننده و هم در قسمت‌های غیرکدکننده ژن‌های گلوبین β و همچنین در ناحیه پروموتری مجاور '۵، توالی‌های ایجاد کلاهک '۵ و توالی‌های پلی‌آدنیلاسیون '۳ (فصل ۲) رخ می‌دهند (شکل ۱۰-۱۲). در اغلب موارد، انواع مختلف جهش‌های ایجادکننده β- تالاسمی منحصر به گروه‌های جمعیتی خاص هستند و می‌توان آنها را در شش نوع عملکردی اصلی قرار داد.

جهش‌های رونویسی

جهش‌هایی در '۵ جعبه TATA یا ناحیه پروموتری ژن گلوبین β می‌توانند منجر به کاهش مقادیر رونویسی mRNA گلوبین β شوند.

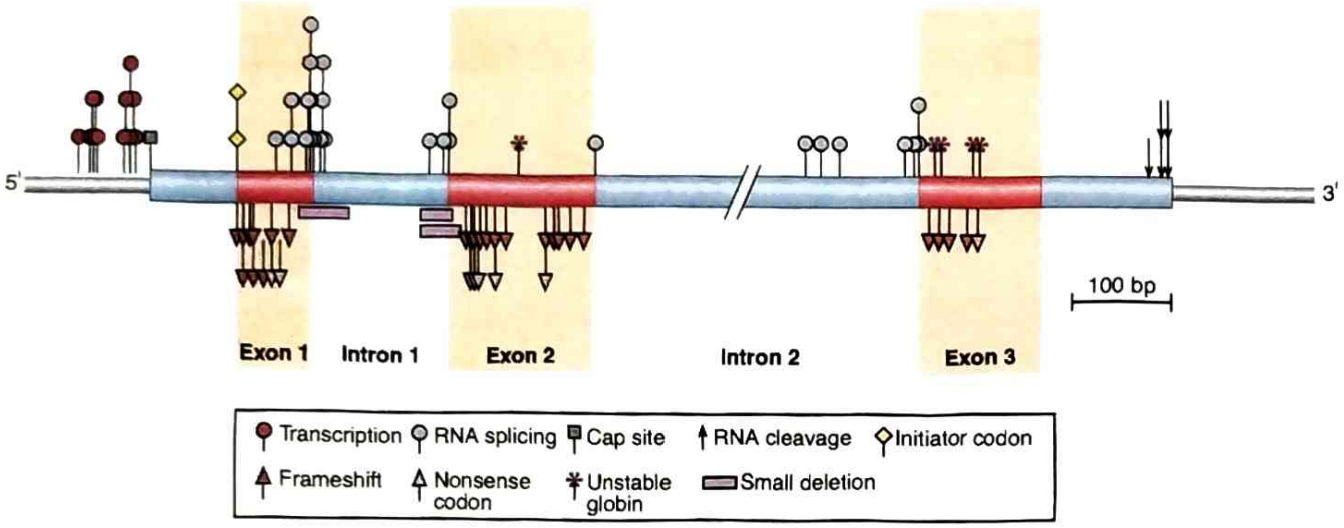
جهش‌های اسپلایسینگ (پیرایش) mRNA

جهش‌هایی در دی‌نوکلئوتیدهای '۵ GT یا '۵ GA اینترون‌ها در ژن گلوبین β یا همان توالی‌های مورد توافق دهنده[1] یا گیرنده که منجر به اسپلایسینگ غیرطبیعی همراه با کاهش مقادیر mRNA گلوبین β می‌شوند. شایع‌ترین جهش β -تالاسمی در افراد مربوط به ناحیه مدیترانه‌ای است که منجر به ایجاد توالی جایگاه پیرایش دی‌نوکلئوتید گیرنده AG جدید در اولین اینترون ژن گلوبین β می‌شود که به آن جایگاه پیرایش پنهان[2] (فصل ۲) گویند. این جایگاه اسپلایس پنهان با جایگاه اسپلایس طبیعی رقابت نموده و سبب کاهش میزان mRNA گلوبین β طبیعی می‌شود. جهش‌هایی در نواحی کدکننده ناحیه گلوبین β نیز می‌توانند منجر به ایجاد جایگاه‌های اسپلایس پنهان در آنها شوند.

جهش‌های سیگنال پلی‌آدنیلاسیون

جهش‌هایی در انتهای '۳ ناحیه غیرترجمه‌شونده ژن گلوبین β می‌توانند منجر به ازدست‌رفتن سیگنال برش و پلی‌آدنیلاسیون رونوشت ژن گلوبین β گردند.

1- consensus
2- Cryptic splice site



شکل ۱۰-۱۲ موقعیت و انواع متفاوت جهش‌ها در درون ژن بتا گلوبین و ناحیه مجاور آن که منجر به بتا تالاسمی می‌شود.

جهش‌های تغییر RNA

جهش‌هایی در توالی‌های DNAای '۵ و '۳ که به‌ترتیب در ایجاد کلاهک و پلی‌آدنیلاسیون (فصل ۲) mRNA نقش دارند، می‌توانند منجر به پردازش و انتقال غیرطبیعی mRNA گلوبین β به سیتوپلاسم، همراه با کاهش میزان ترجمه شوند.

جهش‌های خاتمه زنجیره

درج‌ها، حذف‌ها و جهش‌های نقطه‌ای همگی می‌توانند یک جهش بی‌معنی یا کدون خاتمه زنجیره تولید کنند که منجر به خاتمه زودرس ترجمه mRNA گلوبین β می‌شوند. معمولاً، این حالت همراه با تولید یک mRNA کوتاه گلوبین β می‌باشد که اغلب ناپایدار بوده و سریعاً تخریب می‌گردد؛ نتیجه، کاهش میزان ترجمه یک گلوبین β غیرطبیعی می‌باشد.

جهش‌های بدمعنی

جهش‌های بدمعنی ندرتاً منجر به تولید یک گلوبین β شدیداً ناپایدار می‌شوند؛ Hb Indianapolis نمونه‌ای از این موارد است.

جنبه‌های بالینی β- تالاسمی

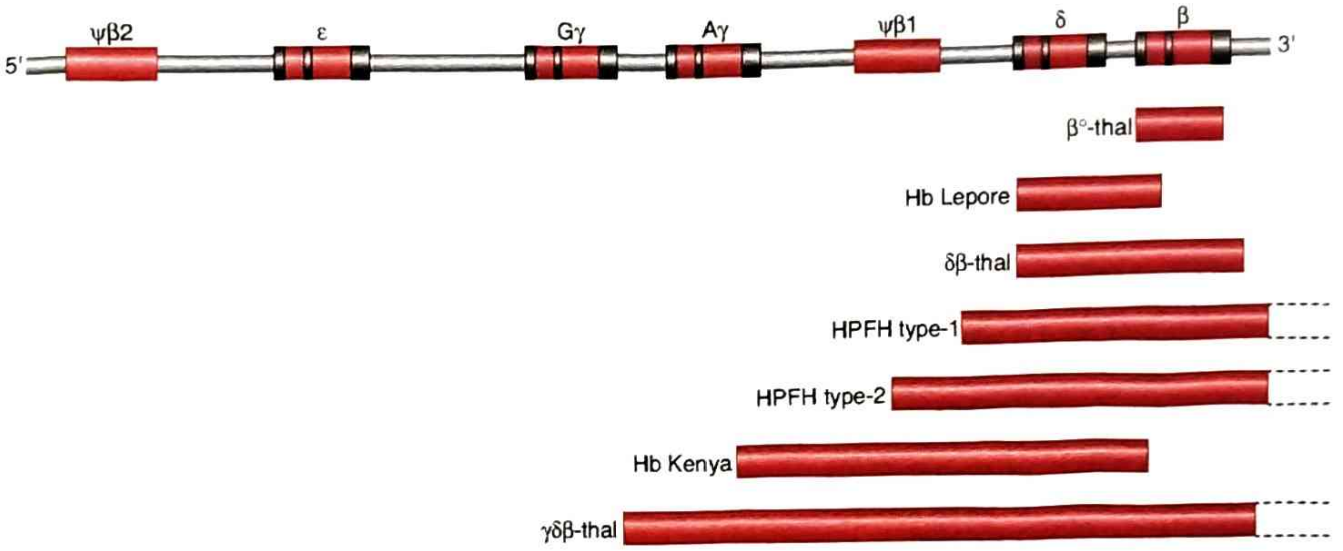
کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور یا کم‌خونی کولی[1] که در ابتدا با این نام شناخته شد، معمولا در اولین سال زندگی با یک کم‌خونی شدید وابسته به انتقال خون نمایان می‌شوند. در صورت عدم انتقال مقدار کافی خون، افزایش مغز استخوان آنها برای جبران کم خونی، منجر به تغییر شکل غیرطبیعی صورت یا جمجمه می‌گردد (شکل ۱۱-۱۲)، مگر آن که کودک مبتلا به اندازه کافی خون دریافت کند. نوعاً افراد مبتلا به تالاسمی ماژور

شکل ۱۱-۱۲ چهره کودک مبتلا به بتا تالاسمی که برجستگی پیشانی به علت تغییرات جمجمه و در اثر هیپرتروفی مغز استخوان است.

در اواخر دوره نوجوانی یا ابتدای دهه ۲۰ در نتیجه عوارض ناشی از سرباری آهن حاصل از انتقال خون‌های مکرر فوت می‌کنند. استفاده روزانه منظم داروهای شلاته‌کننده آهن، نظیر دس‌فری اکسامین[2]، سبب افزایش طول عمر آنها شده است.سایر موارد پیچیده‌ای که در بتا تالاسمی دیده می‌شود شامل بلوغ دیررس، هیپوتیروئیدیسم (کم کاری تیروئید)، استئوپورزیس (پوکی استخوان)، اسپلنومگالی یا بزرگی طحال و آریتمی قلبی می‌باشد.

1- Cooley's anemia

2- Desferrioxamine



شکل ۱۲-۱۲: برخی حذف‌های ناحیه بتا گلوبین که باعث ایجاد برخی شکل‌های بتا تالاسمی و پایداری ارثی سنتر هموگلبین جنینی میشود.

تنهـــا درمان فعلی بتا تالاســـمی پیوند ســـلول‌های بنیادی از اهداکننده آنتی ژن لکوســـیت انســـانی، معمولاً خواهر و برادر است، که اغلب امکان‌پذیر نیست.به هر حال ژن درمانی برای بتا تالاسمی چشم انداز بسیار واقعی برای آینده می‌باشد. اگرچه این رویکرد هزینه برتری نســـبت به پیوند سلول‌های بنیادی دارد، اما به نظر می‌رسد عوارض کمتر و نتایج بهتری دارد، زیرا بسیاری از بیماران مســـتقل از تزریق خون هستند.یک شرکت بیوتکنولوژی آمریکا، bluebird، مجوز مشـــروط اتحادیه اروپا برای ژن درمانی، zynteglo در سال ۲۰۱۹ برای بیماران بالای ۱۲ سال که وابسته به انتقال خون بودند صادر کرد. آزمایشـــات بالینی در حال انجام اســـت، اما مطمئناً امیدوار کننده می‌باشـــد. ایـــن تنها امید برای آینده نیســـت، زیرا ســـایر افراد به دنبال ویرایش ژن با استفاده از CRISPER/CAS9 اصلاح سلول‌های بنیادی هستند.

افـــراد هتروزیگوس تالاســـمی- β که صفت تالاســـمی یا تالاســـمی مینور نامیده می‌شـــوند، معمولاً علامت یا نشـــانه‌ای ندارند. بـــا وجود این، آنها مبتلا به کم‌خونی هیپوکرومیک خفیف میکروسیتیک هستند که اغلب می‌تواند با کم‌خونی فقر آهن ساده اشتباه گرفته شود.

δβ- تالاسمی

در این هموگلوبینوپاتی کاهش تولید هر دو زنجیره گلوبین δ و β وجود دارد. افـــراد هموزیگوس، هیچ زنجیره گلوبین δ- یا β را تولید نمی‌کنند که انتظار می‌رود دچار بیماری نسبتاً شدیدی شوند. ولی آنها تنها دچار یک کم‌خونی خفیف می‌گردند که علت آن افزایش تولید زنجیره‌های گلوبین γ می‌باشـــد که در ســـبب می‌شـــود میزان Hb F بیشـــتر از افزایش جبرانی خفیفی باشد که در ۰β-تالاسمی دیده می‌شود.

اساس جهشی δβ- تالاسمی

علـــت این جهش حذف‌هـــای بزرگ در ناحیـــه بتاگلوبین می‌باشد که شامل ژن‌های ساختاری بتا و گاما می‌باشد. ود (شکل ۱۲-۱۲). برخـــی از این حذف‌های بزرگ شـــامل ژن گلوبین Aγ می‌باشند، به‌طوری که تنها زنجیره گلوبین Gγ ساخته می‌شود.

تداوم ارثی هموگلوبین جنینی

تداوم ارثی هموگلوبیـــن جنینی[1] یا HPFH که در آن تداوم تولید Hb جنینی در دوران کودکی و بزرگســـالی وجود دارد، جزء تالاسمی‌ها می‌باشـــد. این حالت شکلی از معمولاً HPFH شکلی از δβ- تالاسمی می‌باشـــد که در آن ادامه سنتز زنجیره γ فقدان زنجیره δ وβ را جبران می‌کند. در هتروزیگوت‌ها HbF می‌توانـــد ۳۰-۲۰% هموگلوبین راشـــامل شود و در افراد هموزیگوت ۱۰۰ % آن را تشکیل دهد. این عارضه همراه با هیچ نشانه‌ای نیست.

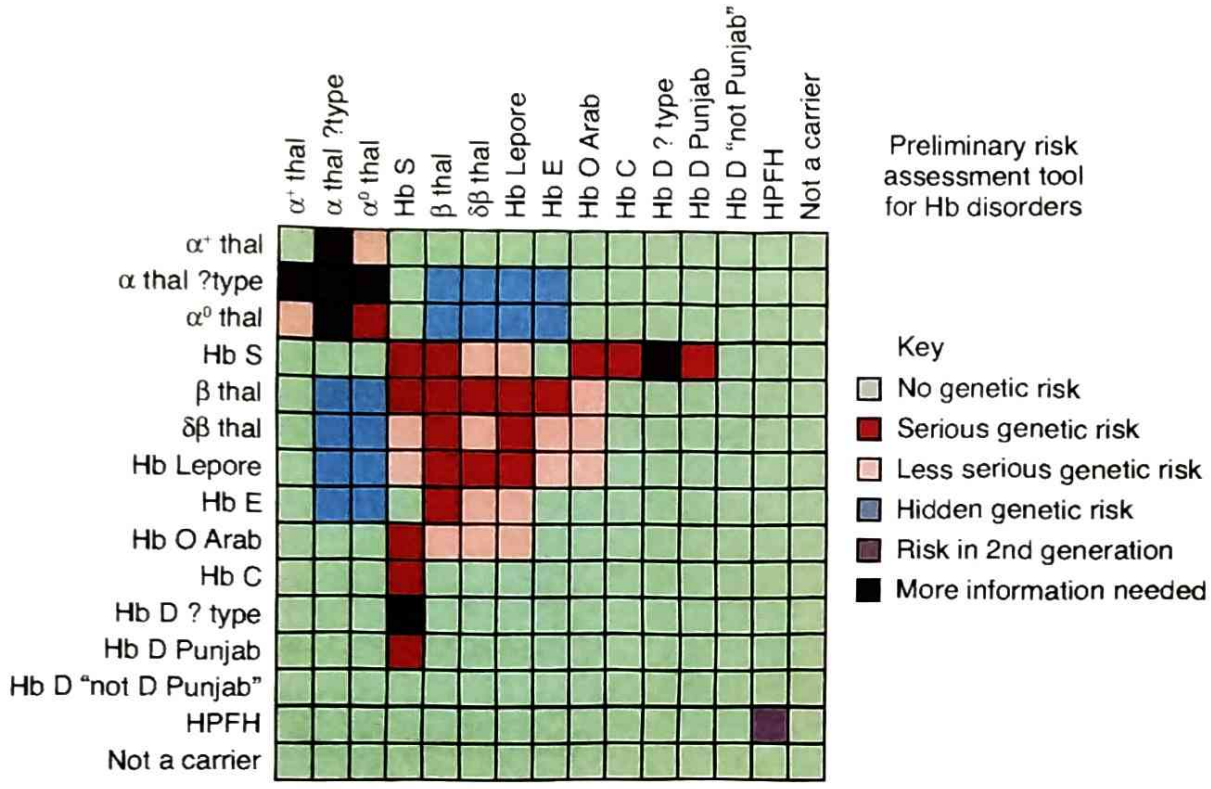
اساس جهشی HPFH

برخی اشکال HPFH دارای حذف‌هایی در ژن‌های گلوبین δ- و β - هستند. در حالیکه اشکال غیـرحذفی HPFH، می‌تواند شـــامل جهش‌های نقطـــه‌ای را در ناحیه پروموتـــری واقع در '۵ ژن‌های گلوبین Gγ یا Aγ در نزدیکی تـــوالی‌های جعبه CAAT باشد (فصل ۲) که در کنترل بیان ژن‌های هموگلوبین نقش دارند.

تنوع بالینی هموگلوبینوپاتی‌ها

هتروژنی برجسته β -تالاســـمی به‌معنی آن است که افراد

1- Desferrioxamine



شکل ۱۳-۱۲: یک ابزار هموگلوبینوپاتی که شدت بالینی پیش بینی شده را در ارتباط با وقوع حالتهای مختلف هموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب را نشان می‌دهد.

مبتلا اغلب هتروزیگوت‌های مرکب (فصل ۷) هستند، یعنی جهش‌های متفاوتی را در دو آلل مربوط به ژن‌های گلوبین β خود دارند که منجر به طیف وسیعی از شدت ناهنجاری می‌شوند. در یک شکل β- تالاسمی با شدت متوسط، تحت عنوان تالاسمی اینترمدیا[1]، نیاز کمتری به انتقال خون وجود دارد.

در برخی جمعیت‌ها، تمام هموگلوبینوپاتی‌ها بسیار «شایع» هستند و غیرمنتظره نیست که افرادی با دو ناهنجاری متفاوت هموگلوبین گزارش شوند. قابل درک است که در گذشته تشخیص این موارد اغلب بسیار سخت بوده است. اما توالی‌یابی DNA کمک زیادی به حل مسائل کرده است؛ برای مثال افرادی که هتروزیگوس Hb S و β -تالاسمی هستند؛ به‌عبارت دیگر، هتروزیگوت‌های مرکب می‌باشند. ترکیب‌های ویژه می‌توانند منجر به اشکال خفیفی از بیماری شوند که پیش بینی می‌شد که به عنوان یک هموگلوبینوپاتی شدید باشند.

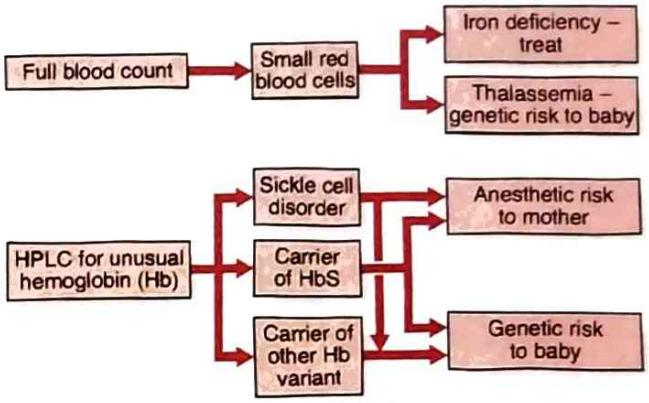
برای مثال، حذف یک یا دو ژن گلوبین α در فردی که هموزیگوس β-تالاسمی است، به‌دلیل به حداقل رسیدن عدم تعادل در تولید زنجیره گلوبین، منجر به بیماری خفیف‌تری می‌شود. به‌طور مشابه، وجود یکی از اشکال HPFH در فرد هموزیگوس برای β -تالاسمی یا بیماری سلول داسی می‌تواند در تعدیل بیماری نقش داشته باشد، زیرا افزایش تولید زنجیره‌های گلوبین γ، کمبود تولید گلوبین β را جبران می‌کند.

شدت نسبی هموگلوبینوپاتی‌های م هموزیگوس یا هتروزیگوس مرکب به واسطه ابزار ارزیابی خطر که توسط برنامه غربالگری کم خونی داسی شکل و تالاسمی (NHS)Sickle Cell and Thalassemia Screening Programme ارائه شده به طور مفیدی خلاصه می‌شوند (شکل ۱۳-۱۲).

غربالگری هموگلوبینوپاتی نوزادی و پیش از تولد

غربالگری تالاسمی و SC نوزادان در UK درسال ۲۰۰۵ معرفی شد و در اکثر مناطق، غربالگری پیش از تولد در دست انجام است. هدف از این غربالگری‌ها، تشخیص نوزادان مبتلا به هموگلوبینوپاتی‌های جدی در مراحل ابتدایی است به طوریکه بتوان آنها را در مراحل اولیه درمان کرد و عوارض طولانی‌مدت ناشی از بیماری را به حداقل میزان ممکن رساند. در دوران قبل از زایمان، در انگستان، زنان باردار در صورتی که در منطقه‌ای با شیوع بالا زندگی می‌کنند، غربالگری سلول داسی شکل به آنها ارائه می‌شود و از پرسشنامه خانوادگی برای شناسایی افرادی که

1- Thalassemia intermedia



شکل ۱۴-۱۲: غربالگری قبل از تولد هموگلوبینوپاتی ها

در معرض خطر بالایی هستند و در مناطق کم شیوع زندگی می‌کنند، استفاده می‌شود. غربالگری تالاسمی به تمام زنان حامله در انگلستان ارائه می‌شود.

غربالگری اولیه بر روی شمارش ساده خون کامل صورت می‌گیرد تا در آن به دنبال کم‌خونی (Hb<g/dl ۱۱) و MCH که مشخصه میکروسیتوز است انجام می‌شود (هموگلوبین گلبولی متوسط < ۰/ ۲۷ پیکوگرم) باشند. این یافته‌ها، الکتروفورز را به وسیله‌ی کروماتوگرافی مایع با کارکرد بالا سرعت می‌بخشند که در شکل ۱۴-۱۲ خلاصه شده است. برنامه غربالگری قبل از زایمان دسترسی به آزمایشات قبل از تولد را برای جنین‌هایی که در معرض بیماری جدی هستند، فراهم می‌کند، جایی که زوجین ممکن است تصمیم بگیرند که به یک بارداری آسیب دیده پایان دهند. مانند تمام غربالگری‌ها هدف این برنامه‌ها کاهش بار مراقبت از سلامتی در طولانی‌مدت و بهبود کیفیت زندگی می‌باشد.

مفاهیم بنیادی شکل ۱۳-۱۲: ی ابزار هموگلوبینوپاتی که شدت بالینی پیش بینی شده را در ارتباط با وقوع حالتهای مختلف هموزیگوت یا ترکیبی هتروزیگوت نشان می‌دهد.

مفاهیم بنیادی

۱- هموگلوبین (Hb) به‌عنوان پروتئین موجود در گلبول‌های قرمز خون که مسئول انتقال اکسیژن است، تترامری متشکل از دو جفت زنجیره پلی‌پپتیدی غیرمشابه و حاوی مولکول هِم حاوی آهن می‌باشد.

۲- Hb انسانی هتروژنوس (ناهمگن) است. در طی تکوین، این هموگلوبین حاوی توالی از زنجیره‌های گلوبینی مختلف است که به‌شکل متفاوتی در طی دوره زندگی رویانی، جنینی و بزرگسالی بیان می‌شوند، یعنی α2ε2، α2γ2، α2δ2 و α2β2.

۳- ناهنجاری‌های هموگلوبین-هموگلوبینوپاتی‌ها-را می‌توان به دو گروه اصلی تقسیم نمود: ناهنجاری‌های ساختمانی نظیر Hb سلول داسی یا Hb S، و ناهنجاری‌های تولید یا سنتز، شامل تالاسمی‌ها. ناهنجاری‌های ابتدایی را می‌توان براساس نحوه تداخل آنها با عملکرد طبیعی هموگلوبین و/یا گلبول قرمز خون (برای مثال، تمایل اکسیژنی غیرطبیعی یا کم‌خونی همولیتیک) به زیرگروه‌هایی تقسیم کرد. ناهنجاری‌های بعدی را می‌توان براساس این‌که سنتز کدام زنجیره گلوبینی غیرطبیعی است، یعنی α، β یا δβ تالاسمی‌ها، به زیرگروه‌هایی تقسیم کرد.

۴- غربالگری از نظر هموگلوبینوپاتی‌ها در بسیاری از کشورها و نه تنها در مناطقی با شیوع بالا، معرفی شده است. بدون چنین اقداماتی، بار بیماری بسیار بالاتر خواهد رفت؛ ردیابی اولیه، درمان زودهنگام را تسهیل نموده و موربیدیتی حاصل از پیامدهای طولانی‌مدت را کاهش می‌دهد و در بسیاری ازجاها، تشخیص ناهنجاری‌های جدی پیش از تولد مورد پذیرش می‌باشد.

۵- ژن درمانی و ویرایش ژن به واسطه تکنولوژی CRISPER/Cas9 نقش تعیین کننده‌ای را برای درمان اختلالات هموگلوبین در آینده دارد.

سناریو بالینی ۱

یک زن از آسیای جنوب شرقی در کلینیک قبل از تولد در هفته ۸ بارداری مراجعه کرده است. غربالگری شایع گلبول‌های قرمز را میکروسیتیک و هیپوکرومیک با با سطح هموگلوبین HbA2 نرمال با الکتروفورز هموگلوبین نشان می‌دهد. گزارش آزمایشگاه پیشنهاد می‌کند که وی ناقل تالاسمی است و جهت تایید آنالیز DNA انجام شود.

تستهای بیشتر تایید کننده صفت α ۰ تالاسمی می‌باشد (αα/—)

توصیه می‌شود که همسر بیمار نیز جهت تایید اینکه همان ژنوتایپ (αα/—) را داشته باشد تست دهد.

نتایج ممکن این حاملگی چیست ؟

چه عارضه‌ای در بارداری مبتلا به آلفا تالاسمی ماژور ایجاد می‌شود؟ و میزان خطر برای مادر چقدر است؟

سناریو بالینی ۲

یک نوزاد ۵ روزه تحت غربالگری نوزادان قرار می‌گیرد که نشان می‌دهد که وی بیماری کم خونی داسی شکل را دارد. والدین او اهل افریقای غربی بوده‌اند که اخیرا به انگستان آمده‌اند.

فاکتور کلیدی در مدیریت بیماری کم خونی داسی شکل چیست؟

چگونه خانواده را در مورد خطرات بارداری آینده مشاوره خواهید داد؟

فصل ۱۳

ایمونوژنتیک

کشفیات پزشکی،
با گام‌های بزرگ پیش می‌روند،
از سرماخوردگی گذشت و پیش رفت
و کشفیات را به ما داد تا خوب حفظش کنیم.

Pam Ayers

ایمنی

سیستم ایمنی از ما در برابر ارتشی از میکروارگانیسم‌ها که سبب کاهش جمعیت انسان می‌شود، دفاع می‌کند. ما بدون وجود سیستم ایمنی نمی‌توانیم زنده بمانیم و به منظور درک ناهنجاری‌های وراثتی ایمنی باید نگاهی به اصول اساس ژنتیکی ایمنی بیاندازیم.

مکانیسم‌های دفاعی ایمنی را می‌توان به دو نوع اصلی تقسیم نمود: **ایمنی ذاتی**[1] که شامل تعدادی سیستم اختصاصی است که نیازی به تماس قبلی با عامل عفونی ندارد، و **ایمنی تطابقی** یا **اکتسابی اختصاصی**[2] که مستلزم یک پاسخ ایمنی مشخص است که بعد از تماس با یک عامل عفونی رخ می‌دهد. هر دو نوع می‌توانند شامل **ایمنی همورال**[3] یا **ایمنی به‌واسطه سلول**[4] باشند که به‌ترتیب با عفونت‌های خارج‌سلولی و داخل‌سلولی مبارزه می‌کنند.

ایمنی ذاتی

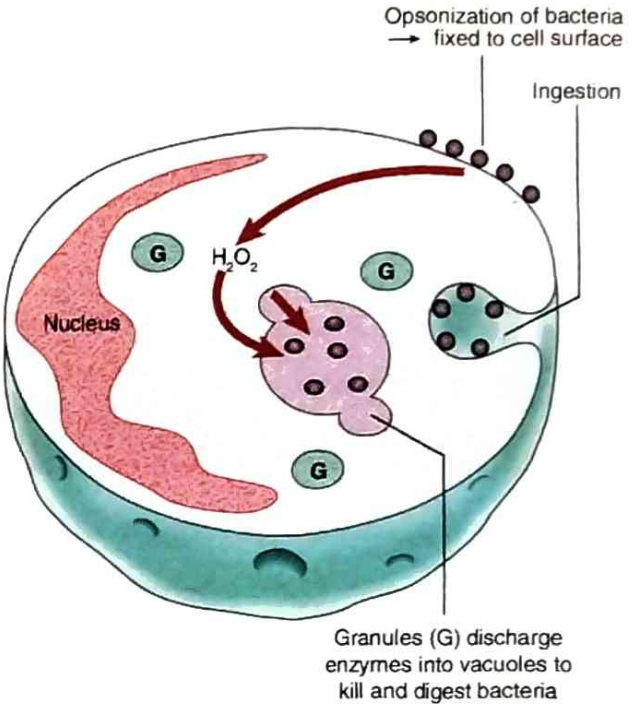
اولین دفاع ساده در برابر عفونت، یک سد مکانیکی است. پوست در اکثر مواقع به‌عنوان یک سد غیرقابل‌نفوذ عمل می‌کند، و pH اسیدی عرق نیز اثر مهاری بر روی رشد باکتری‌ها دارد. غشاءهای مخاطی، مجاری تنفسی و معدی-روده‌ای را می‌پوشاند. در مجاری تنفسی، حفاظت بیشتر به واسطه حرکات مژه ایی فراهم میشود، و سایر مایعات بدن حاوی انواع مختلفی از عوامل از بین برنده باکتری نظیر لیزوزیم‌های موجود در اشک می‌باشند. وقتی یک ارگانیسم به بدن حمله می‌کند، یک سیستم ایمنی سالم فوراً با شناسایی عامل مهاجم، واکنش نشان داده و زنجیره‌ای از پاسخ‌ها برانگیخته می‌شود.

ایمنی ذاتی با واسطه سلول

فاگوسیتوز

وقتی یک میکروارگانیسم خارجی به بدن حمله می‌کند، دو نوع اصلی از سلول‌ها- ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها- به دفاع برمی‌خیزند. ماکروفاژها شکل بالغ مونوسیت‌های گردشی خون هستند که به درون بافت‌ها مهاجرت کرده و اساساً در اطراف غشای پایه رگ‌های خونی بافت پیوندی، ریه، کبد و پوشش سینوزوئیدهای طحال و سینوس‌های مدولاری گره‌های لنفی قرار می‌گیرند. اعتقاد بر این است که آنها نقش کلیدی در هماهنگی پاسخ‌های ذاتی و اکتسابی ایفا کرده و می‌توانند میکروارگانیسم‌های مهاجم را از طریق گیرنده‌های سطحی خود شناسایی کنند. این گیرنده‌ها بین عوامل خودی و پاتوژن تمایز قائل می‌شوند. شناسایی موادخارجی منجر به فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها می‌گردد و پس از آن سریعاً طی فرآیند التهابی، نوتروفیل‌ها به دنبال فرایند التهابی از گردش خون جذب می‌شوند. فعالسازی ماکروفاژ از طریق رهاسازی میانجی‌های التهابی سبب برانگیختگی فرآیند التهاب می‌گردند. ارگانیسم مهاجم به واسطه ادغام با گرانول‌های درون سلولی فاگوسیت و قرارگیری در معرض پراکسید هیدروژن، رادیکال آزاد هیدروکسیل و اکسید نیترو تخریب می‌شوند (شکل ۱-۱۳).

1. Innate immunity
2. Specific acquired or adaptive immunity
3. Humoral immunity
4. Cell-mediated immunity



شکل ۱-۱۳ فاگوسیتوز و مسیر مرتبط با کشتن داخل سلولی میکروارگانیسم‌ها

مسیر گیرنده شبه *Toll*

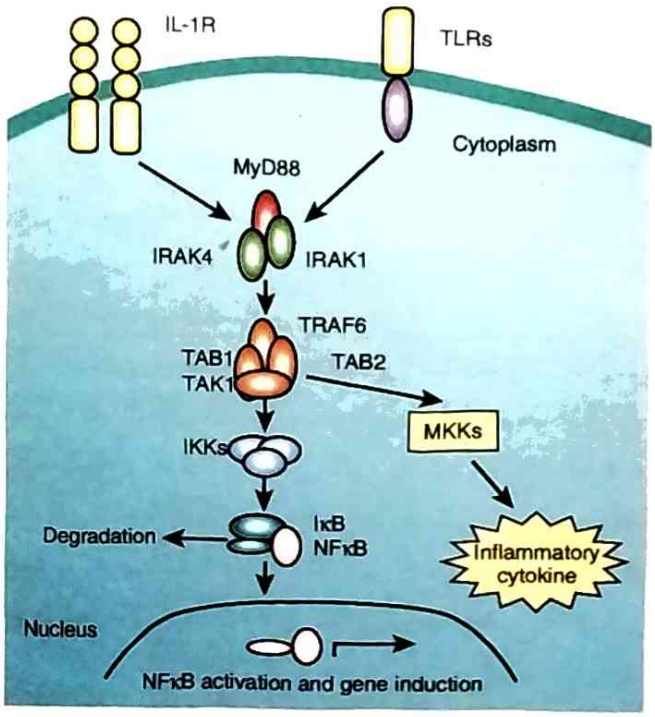
یک جزء کلیدی در ایمنی ذاتی سلولی، مسیر گیرنده شبه Toll -(TLR)[1] است. TLRها گیرنده‌های تراغشایی (ترانس ممبران)[2] محافظت شده‌ای هستند که در جنین مگس سرکه نقش حیاتی را در تکوین پشتی - شکمی (dorsal –ventral) ایفا می‌کنند. اما، عملکرد همولوگ‌های آنان در پستانداران در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و شناسایی میکروب (در دروزوفیلاملانوگاستر[3] بالغ، این مسیر مسئول تشکیل پپتیدهای ضدمیکروبی است) خلاصه می‌شود و به ابرخانواده‌ی اینترکولین TLR/1 تعلق دارند. این ابرخانواده برمبنای مشخصات خارج سلولی گیرنده- به عبارتی اینکه آنان تکرارهای غنی از لوسین یا دُمین شبه- ایمونوگلوبولین دارند یا خیر- به دو زیرگروه تقسیم می‌شوند. TLRها عمدتا در بخش خارج سلولی دارای تکرارهای غنی از لوسین می‌باشند. ۱۰ نوع TLR در انسان وجود دارد که هرگیرنده مسئول شناسایی مجموعه‌ی خاصی از الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن است. عملکرد TLR2 به خوبی بررسی شده است و نقش ضروری در ردیابی پاتوژن‌های مهاجم، شناسایی پپتیدوگلیکان‌ها و لیپوپروتئین‌های مربوط به باکتری‌های گرم مثبت و نیز مجموعه‌ای از سایر لیگاندها با منشا خودی و میکروبی دارد. عملکرد اصلی TLR2 پیام رسانی با واسطه لیپوپروتئین بوده و فعال سازی این مسیر توسط شناسایی لیگاند آن منجر به فعال‌سازی فاکتور رونویسی NF-κB می‌شود که آن نیز به نوبه‌ی خود باعث افزایش بیان مولکول‌های کمک‌تحریکی و سیتوکین‌های التهابی می‌گردد (شکل ۲-۱۳). این سیتوکین‌ها به مهاجرت سلول‌های دندریتیک از بافت عفونی به گره‌های لنفی کمک می‌کنند. سلول‌های دندریتیک در گره‌های لنفی می‌توانند با لوکوسیت‌های دخیل در پاسخ ایمنی تطابقی مواجه شده و آنها را فعال می‌کند. بسیاری از پروتئین‌های موجود در مسیرهای پیام رسانی مورد استفاده TLRها و مسیر گیرنده اینترلوکین-۱ (IL-1R) مشترک می‌باشند (شکل ۲-۱۳). فعال سازی TLR سبب بهره‌گیری از MyD88 (که گاهی با عنوان مسیر وابسته به MyD88 شناخته می‌شود) می‌شود که این پروتئین واسط اتصال به کیناز مرتبط با رسپتور اینترلوکین ۱ (IL-1R) یعنی IRAK4, IRAK1 است.

فعالسازی مسیر Toll اثرات مهم متعددی در القای ایمنی ذاتی دارد. این اثرات شامل تولید سیتوکین‌ها و کموکین‌ها (از جمله IL-1 , IL-6 و فاکتور- آلفا نکروز تومموری (TNF-α)) می‌باشند که خود اثرات موضعی بر محدود کردن عفونت و اثرات سیستمیک همراه با ایجاد تب و القای پاسخ‌های فاز حاد (شامل تولید پروتئین واکنشگر C) دارند. یکی از عوارض پزشکی مهم مرتبط با مسیر Toll، شوک سپتیک می‌باشد زیرا فعالسازی مسیر Toll توسط لیگاندهای خاص، رهاسازی سیستمیک TNF-α را القا می‌کند. همچنین جهش یا کمبود TLR2 دارای پیامدهای مهم مرتبط با سلامتی می‌باشد. موش‌های دارای نقص در TLR2 به عفونت حاصل از باکتری‌های گرم مثبت و نیز مننژیت حاصل از استرپتوکوکوس پنومونیه[4] حساسند.

کشتن خارج سلولی

سلول‌ها با عفونت ویروسی، می‌توانند توسط لنفوسیت‌های گرانولار بزرگ تحت عنوان سلول‌های کشنده طبیعی (NK)[5] کشته شوند. این سلول‌ها دارای گیرنده‌های اتصالی به کربوهیدرات در سطح سلولی خود می‌باشند که گلیکوپروتئین‌هایی با وزن مولکولی بالا را که در سطح سلول‌های عفونی تولید می‌شود، شناسایی می‌کند. این گلیکوپروتئین‌ها به دنبال غلبه ویروس بر عملکردهای همانندسازی سلول آلوده بیان شده اند. سلول‌های NK نقش زودهنگام در عفونت‌های ویروسی داشته و به واسطه

1. Toll- like receptor pathway
2. Transmem brane
3. Drosophila melanogaster
4. Streptococcus Pneumoniae
5. natural killer (NK) cells



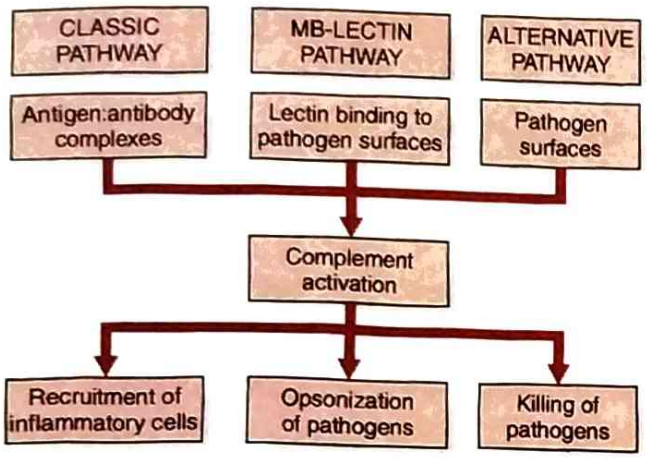
شکل ۲-۱۳ مسیرهای شبیه Toll و گیرنده اینترلوکین ۱ که حاوی چند پروتئین یکسان هستند. با فعالسازی TLR2 و سایر TLRها، NFKB فعال و بیان ژن القا می‌شود به دنبال آن بلوغ سلول دندریتیک و افزایش بیان کمپلکس اصلی سازگاری بافتی و مولکول‌های کمک تحریکی و تولید سایتوکاین محرک ایمنی می‌شود.

سیتوکین‌های تولید شده توسط ماکروفاژها فعال می‌شوند. آنها از طریق تغییر در گلیکوپروتئین‌های ویروسی یا بیان کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) کلاس I بر روی سلول‌های میزبان آلوده به ویروس، سلول‌های دارای عفونت ویروسی را شناسایی می‌نمایند. اتصال به سلول‌های عفونی منجر به رهاسازی تعدادی از عوامل می‌گردد که خود به آسیب به غشای سلول آلوده و مرگ سلول منتهی می‌شود.

ایمنی ذاتی همورال

تعدادی از عوامل محلول در ایمنی همورال دخالت دارند؛ آنها با محدود کردن انتشار میکروارگانیسم‌های عفونی سبب می‌شوند تا آسیب بافتی به حداقل برسد. این فاکتورها را **پروتئین‌های فاز حاد**[1] می‌نامند و شامل پروتئین واکنشگر C، پروتئین اتصالی به مانوز و جزء آمیلوئید P سرم می‌باشند. دو مورد ابتدایی از طریق تسهیل اتصال یکی از اجزاء کمپلمان، یعنی C3b، به سطح میکروارگانیسم عمل می‌کنند که سبب اپسونیزه[2] شدن میکروارگانیسم جهت اتصال به فاگوسیت کننده

1. Acute-phase proteins
2. Opsonized



شکل ۳-۱۳ مسیر کلاسیک و و آلترناتیو کمپلمان و فعالیت آن. عملکرد اصلی کمپلمان بکارگیری سلول التهابی، اپسونیزه کردن پاتوژن و کشتن آن می‌باشد.

می‌شوند، در حالی‌که مورد آخر سبب اتصال آنزیم‌های لیزوزومی به بافت‌های همبند می‌شوند. به‌علاوه، وقتی سلول‌ها توسط یک ویروس عفونی می‌شوند، **اینترفرون** α و **اینترفرون** β- را سنتز و ترشح می‌نمایند که در افزایش پاسخ سلولی به عفونت ویروسی از طریق فعالسازی سلول NK و افزایش بیان MHC کلاس I نقش دارند. علاوه بر این، اینترفرون از طریق کاهش پایداری mRNA و اختلال در ترجمه، در همانندسازی ویروسی مداخله می‌کند.

کمپلمان

کمپلمان یک مجموعه پیچیده از حداقل ۲۰ پروتئین پلاسمایی است که برای حمله به پاتوژن‌های خارج سلولی با هم همکاری می‌کنند. هرچند که نقش حیاتی این سیستم، اپسونیزه کردن پاتوژن‌ها است، می‌تواند سلول‌های التهابی را به خدمت گرفته و پاتوژن‌ها را مستقیماً از طریق کمپلکس‌های حمله به غشا (membrane attackcomplex) از بین می‌برد. سیستم کمپلمان می‌تواند از طریق سه مسیر فعال شود: مسیر کلاسیک، مسیر آلترناتیو و مسیر لکتین اتصالی به مانوز (MBL)[3] (شکل ۳-۱۳ را ملاحظه کنید).

نامگذاری کمپلمان همانند بسیاری موارد دیگر در ایمونولوژی، ممکن است گیج کننده باشد. هر جزء در این سیستم توسط حرف C و سپس یک عدد نامگذاری می‌گردد. ولی آنها به جای توالی واکنش‌ها، برحسب ترتیب کشف شان شماره‌گذاری شده‌اند. ترتیب واکنش عبارت است از: C8, C7, C6, C5, C3, C4, C1 و C9.

محصول هرواکنش برشی با حروف نامگذاری می‌شود

3. mannose- binding lectin

که قطعه‌ی بزرگتر big) b)و قطعه‌ی کوچک‌تر با "a" نشان داده میشود. در مسیر لکتین، MBL موجود در خون به یک پروتئین دیگر یا همان سرین پروتئاز مربوط به MBL (MASP) اتصال می‌یابد. وقتی MBL به هدف خود (برای مثال مانوز موجود بر روی سطح یک باکتری) چسبید، پروتئین MASP همانند یک کانورتاز (مبدل) عمل می‌کند و C3 را به C3a و C3b تبدیل می‌نماید. C3 به فراوانی در خون وجود دارد، بنابراین این رویداد بسیار کارآمد اتفاق می‌افتد. دو مسیر کمپلمان دیگر نیز در C3 کانورتاز (که C3 را برش می‌دهد) به هم می‌رسند که آنها نیز C3 را برش می‌دهند. C3a التهاب را میانجیگری می‌کند در حالیکه C3b به سطح پاتوژن متصل شده، آن را می‌پوشاند و سبب اپسونیزه کردن آن می‌شود. نقش‌های اجرائی پروتئین‌های اصلی کمپلمان مطابق را می‌توان به شرح زیر خلاصه کرد (شکل ۴-۱۳):

۱) اپسونیزاسیون: C3b و C4b اپسونین‌هایی هستند که سطح ارگانیسم‌های خارجی را می‌پوشانند و تا حد زیادی فاگوسیتوز آن‌ها را تقویت می‌کنند- فاگوسیت‌ها دارای گیرنده‌هایی هستند که پروتئین‌های کمپلمان متصل به یک پاتوژن را شناسایی می‌نمایند.

۲) التهاب: C5a و نیز C4a و C3a، فعال‌کننده‌های التهاب هستند که نفوذپذیری رگی را القا کرده و فاگوسیت‌ها را به خدمت گرفته و فعال می‌کنند.

۳) لیز: C5b به C6 و C7 چسبیده و آن‌ها را به خدمت می‌گیرد و در نهایت با C8 یک کمپلکس حمله به غشا[1](MAC) موسوم به C5b678 را می‌سازد. این کمپلکس، پلیمریزاسیون جزء نهایی یعنی C9 را کاتالیزکرده و یک منفذ تراغشایی به قطر تقریبی ۱۰ نانومتر را تشکیل می‌دهد و سلول لیز می‌شود.

۴) پاکسازی کمپلکس ایمنی: کمپلمان در حذف کمپلکس‌های ایمنی از گردش خون نقش حیاتی دارد. کمپلکس ایمنی به C4b و C3b می‌چسبد که سپس به گیرنده‌هایی بر روی سطح سلول‌های قرمز خون اتصال می‌یابد و این کمپلکس‌ها به کبد و طحال انتقال داده شده و در آنجا برای تخریب به درون فاگوسیت‌ها کشیده می‌شوند.

یک سری پیامدهای بالینی مرتبط با جهش در ژن‌های این مسیرها وجود دارد. فراوانی جهش‌ها در ژن MBL2 در جمعیت کل می‌تواند ۵% تا ۱۰% باشد. هرچند که اکثر افراد دارای نقص MBL در اثر جهش‌ها و چندشکلی[2] پروموتر در MBL2 سالم هستند، اما خطر افزایش یافته ایی در شدت عفونتها و بیماری‌های خود ایمن در آنها وجود دارد. نقص MBL در نوزادان مبتلا به عفونت‌های مکرر مجاری تنفس، التهاب گوش میانی و اسهال مزمن گزارش شده است.

ایمنی اکتسابی اختصاصی

بسیاری از میکروارگانیسم‌های عفونت‌زا، از طریق جهش و فشارهای انتخابی، راه‌کارهایی را برای غلبه یا فرار از مکانیسم‌های مربوط به ایمنی ذاتی، به‌وجود آورده‌اند. لذا لازم است قابلیت ایجاد یک ایمنی تطابقی یا اکتسابی اختصاصی وجود داشته باشد. همانند ایمنی ذاتی، این ایمنی را می‌توان به دو نوع فرآیند همورال و وابسته به سلول تقسیم نمود.

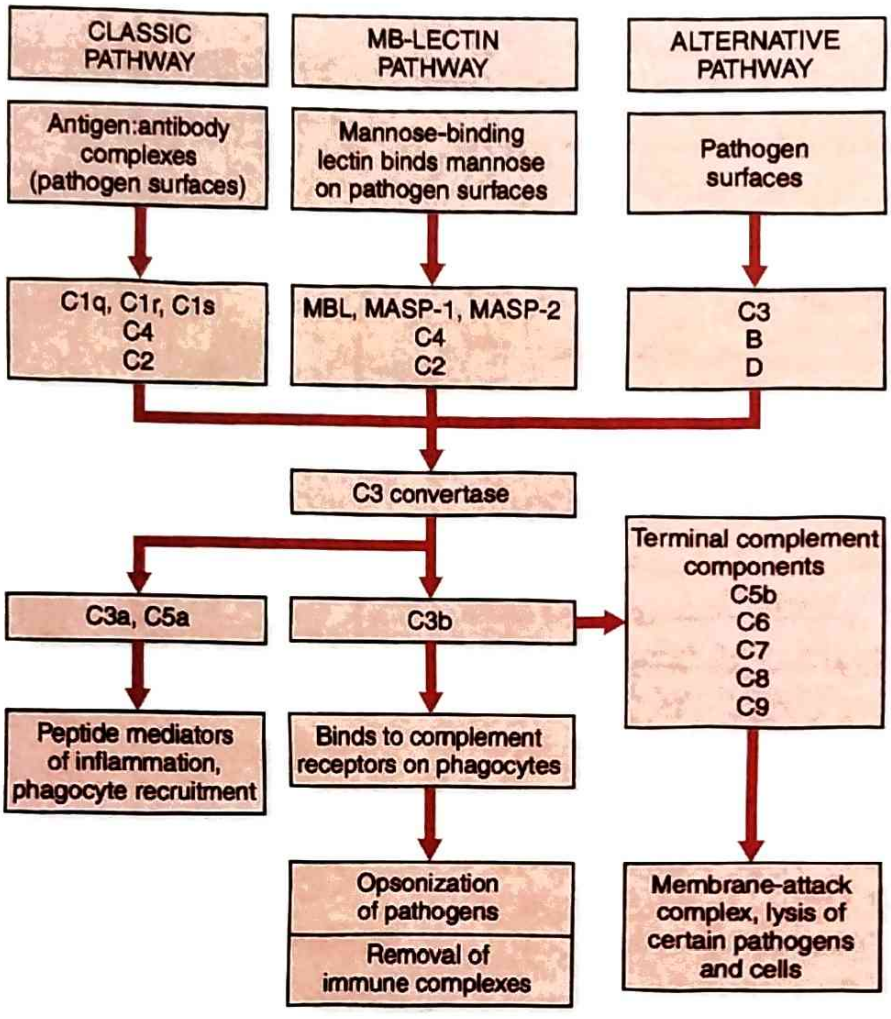
ایمنی اکتسابی اختصاصی همورال

واسطه‌های اصلی ایمنی اکتسابی اختصاصی همورال شامل ایمونوگلبولین‌ها یا آنتی‌بادی‌ها هستند. آنتی‌بادی‌ها قادر به شناسایی و اتصال به آنتی‌ژن‌های سطحی موجود در میکروارگانیسم‌های عفونت‌زا می‌باشند که منجر به فعال‌سازی فاگوسیت‌ها و شروع مسیر کلاسیک کمپلمان و در نتیجه تولید MAC و سایر عملکردهای افکتوری کمپلمان می‌شود (شکل ۴-۱۳ را ملاحظه کنید). تماس با یک آنتی‌ژن اختصاصی منجر به تکثیر کلونال یک لنفوسیت کوچک مشتق از مغز استخوان[3] (لنفوسیت 'B') می‌گردد که منجر به سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی یا **پلاسماسل‌ها** می‌شود.

لنفوسیت‌هایی که قادر به تولید آنتی‌بادی‌ها هستند، د ر سطح خود نسخه‌هایی از ایمونوگلبولین (Ig) را بیان می‌کنند که به‌عنوان یک گیرنده سطحی برای آنتی‌ژن عمل می‌نماید. اتصال آنتی‌ژن، همراه با سایر پروتئین‌های مرتبط با غشاء، منجر به انتقال (هدایت) پیام[4] می‌شود که به توسعه کلونال و تولید آنتی‌بادی منتهی می‌گردد. **پاسخ اولیه**، تولید IgM و سپس IgG است. تماس مجدد با همان آنتی‌ژن منجر به افزایش میزان آنتی‌بادی در یک فاصله زمانی کوتاه‌تر، تحت عنوان **پاسخ ثانویه**، می‌شود که انعکاسی از **حافظه ایمنولوژیکی** مختص آنتی‌ژن می‌باشد.

1. Membrane attack complex

2. Polymorphism
3. Bone marrow
4. signal transduction



شکل ۴-۱۳ دیدگاه کلی از اجزای اصلی و کارکرد موثر کمپلمان. توجه شود که در مسیر لکتین متصل شونده به مانوز شامل پروتئین MBL و سرین پروتئاز متصل شونده به MBL یا MASP1 و C4، MASP2 و C2 می‌باشد. MASP به عنوان کانورتاز C3 عمل کرده و سبب تولید قطعه C3b از C3 می‌شود. C3b به سطح پاتوژن و به گیرنده‌های روی سطح فاگوسیت وصل شده و منجر به اپسونیزاسیون می‌شود. C3b می‌تواند به سایر پروتئین‌ها در سطح پاتوژن وصل شود و ایجاد کمپلکس حمله به غشا بکند.

ایمونوگلبولین‌ها

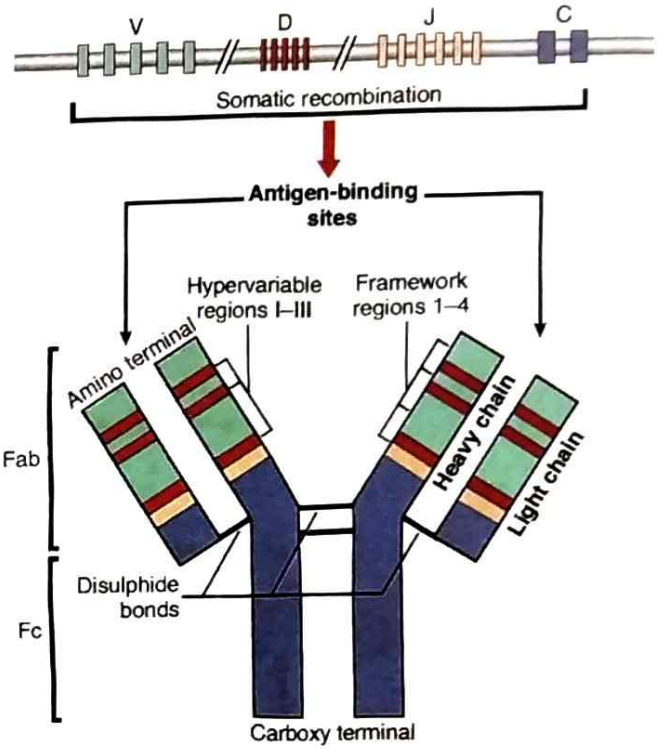
ایمونوگلبولین‌ها یا آنتی‌بادی‌ها، یکی از کلاس‌های اصلی پروتئین‌های سرم می‌باشند. فعالیت این پروتئین‌ها، هم در شناسایی تنوع‌پذیری آنتی‌ژنیکی[1] و هم در فعالیت‌های افکتوری[2]، در ابتدا از طریق مطالعات ساختمان پروتئینی و اخیراً براساس مطالعات ساختمان DNA آنها، آشکار شده است.

ساختمان ایمونوگلبولین

پاپائین به‌عنوان یک آنزیم پروتئولیتیک، مولکول ایمونوگلبولین را به سه قطعه می‌شکند. دو قطعه مشابه بوده و هر کدام حاوی یک جایگاه آنتی‌بادی با قابلیت ترکیب با یک آنتی‌ژن اختصاصی می‌باشند و به همین دلیل **قطعه اتصال به آنتی‌ژن**[3] (Fab) نامیده می‌شوند. قطعه سوم قادر به کریستالیزه شدن می‌باشد و برهمین اساس Fc نامیده شد. قطعه Fc تعیین کننده فعالیت‌های بیولوژیکی ثانویه مولکول‌های آنتی‌بادی می‌باشد، و به کمپلمان و گیرنده‌های Fc موجود در تعدادی از انواع سلول‌های مختلف درگیر در پاسخ ایمنی، متصل می‌شود.

مولکول ایمونوگلبولین متشکل از چهار زنجیره پلی‌پپتیدی است: دو زنجیره «سبک(L)»[4] و دو زنجیره «سنگین(H)»[5] با طول به‌ترتیب ۲۲۰ و ۴۴۰ اسید آمینه است که به‌واسطه پیوندهای دی‌سولفیدی و تعامل‌های غیرکووالان، این زنجیره‌ها به شکل Y در کنار یکدیگر قرار داده می‌شوند. هر قطعه Fab متشکل از زنجیره‌های L متصل به قسمت انتهای آمینوی زنجیره‌های H می‌باشد، در حالی‌که قطعات Fc، تنها متشکل از قسمت انتهای

1. Antigenic variability
2. Effector activities
3. Antigen-binding fragment
4. Light
5. Heavy



شکل ۵-۱۳ مدل ساختاری مولکول آنتی بادی

کربوکسیل زنجیره‌های H می‌باشند (شکل ۵-۱۳).

ایزوتیپ‌ها، زیرکلاس‌ها و ایدیوتیپ‌های ایمونوگلبولین‌ها

پنج نوع مختلف از زنجیره‌های سنگین شامل δ، α، μ، γ و ε در پنج کلاس آنتی بادی یا ایزوتایپ‌های وجود دارد که به ترتیب شامل IgD، IgA، IgM، IgG و IgE می‌باشد. در تمامی این پنج کلاس آنتی‌بادی، زنجیره سبک نیزبر دو نوع است، کاپا (κ) و لاندا (λ)، ولی در هر آنتی‌بادی تنها یک نوع زنجیره سبک وجود دارد. لذا فرمول مولکولی IgG می‌تواند به‌صورت λ2γ2 یا κ2γ2 باشد. خصوصیات کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی به‌طور خلاصه در جدول ۱-۱۳ آورده شده‌اند. به‌علاوه، چهار زیرکلاس IgG، شامل IgG3، IgG2، IgG1 و IgG4، و دو زیرکلاس IgA، شامل IgA1 و IgA2، وجود دارد که هریک با دیگری از نظر توالی اسید آمینه‌ای و پیوندهای دی‌سولفیدی بین‌مولکولی با یکدیگر اختلاف دارند. هر مولکول منفرد آنتی‌بادی که فقط یک آنتی‌ژن‌های اختصاصی را شناسایی می‌کند ایدیوتایپ[1] گویند.

آلوتیپ‌های ایمونوگلبولین

پنج کلاس ایمونوگلبولینی در تمام افراد طبیعی وجود دارد، ولی واریانت‌های آللی و یا چیزی که تحت عنوان **آلوتیپ‌های**[2] آنتی‌بادی این پنج کلاس شناخته‌شده است، نیز شناسایی شده‌اند.

1. Idiotype
2. Allotypes

این همان سیستم Gm مرتبط با زنجیره سنگین IgG، سیستم Am مرتبط با زنجیره سنگین IgA، سیستم‌های Km و Inv مرتبط با زنجیره سبک κ، سیستم Oz برای زنجیره سبک λ و آلوتیپ Em برای زنجیره سنگین IgE می‌باشند. سیستم‌های Gm و Km مستقل از یکدیگر هستند و چندشکلی می‌باشند (فصل ۸)، فراوانی‌های مربوط به این آلل‌های مختلف در گروه‌های نژادی متفاوت، متغیر می‌باشد.

تولید تنوع آنتی‌بادی

ممکن است به‌نظر متناقض برسد که یک مولکول پروتئین واحد می‌تواند آنقدر ناهمگنی ساختمانی نشان دهد که برای تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌های مختلف، ویژگی داشته باشد. ترکیب‌های مختلف زنجیره‌های سبک و سنگین می‌توانند تا حدودی مسئول این تنوع باشند. برای ایجاد تنوع‌پذیری کافی برای تولید تعداد زیاد آنتی‌بادی که در پاسخ به تعداد زیاد آنتی‌ژنی که افراد می‌توانند در معرض آنها قرار گیرند، نیاز به هزاران ژن ساختمانی برای هر نوع زنجیره می‌باشد. شناخت ابتدایی ما از نحوه رسیدن به این تنوع، حاصل مطالعه درمورد افرادمبتلا به سرطان بدخیمی سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی به‌دست آمد که **میلوما چندگانه**[3] نامیده می‌شود.

میلومای چندگانه

افراد مبتلا به **میلوم مالتیپل** یک نوع واحد یا منوکلونال آنتی‌بادی را به میزان زیاد تولید می‌کنند که در بخشی از افراد از طریق ادرار دفع می‌شود. این پروتئین که **پروتئین بنس جونز**[4] نامیده می‌شود، متشکل از زنجیره‌های سبک آنتی‌بادی است. انتهای آمینو این مولکول پروتئینی در بیماران مختلف از نظر توالی اسید آمینه‌ای کاملاً متغیر می‌باشد، در حالی که انتهای کربوکسیل نسبتاً ثابت است. اینها را به‌ترتیب نواحی **متغیر**[5] یا V، و **ثابت**[6] یا C، می‌نامند. ناحیه V در پروتئین‌های مختلف میلوما چهار ناحیه با تفاوت ناچیز از یک آنتی‌بادی به آنتی‌بادی دیگر را نشان داد که **نواحی چارچوب**[7] (FR 1-4) نامیده شدند و سه ناحیه کاملاً متغیر موجود در بین این ۴ ناحیه، **نواحی بسیار متغیر**[8] (I-III HV) نام گرفتند (شکل ۵-۱۳ را ملاحظه کنید).

3. Multiple myeloma
4. Bence Jones protein
5. Variable
6. Constant
7. Framework regions
8. Hypervariable regions

جدول ۱-۱۳ برخی بیماری‌های مرتبط با HLA

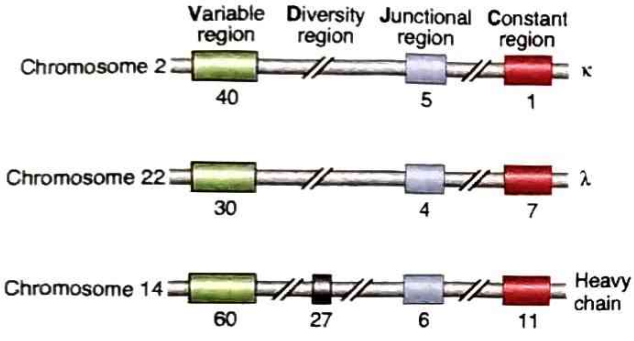
انتقال از جفت	تثبیت کمپلمان	فعالیت آنتی بادی	غلظت سرمی (میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)	وزن مولکولی (دالتون)	کلاس
+	+	اتصال به میکروارگانیسم و خنثی کردن سم باکتری	۱۶-۸	۱۵۰۰۰۰	IgG
-	+	در پاسخ ایمنی اولیه به ویژه در باکتریمی تولید می‌شود.	۵/۰ تا ۲	۹۰۰۰۰۰	IgM
-	+	حفاظت از سطح موکوسی	۴-۴/۱	۱۶۰۰۰۰	IgA
-	-	روی سطح سلول لنفوسیت است و در کنترل فعالیت و مهارسازی نقش دارد.	۴/۰-۰	۱۸۵۰۰۰	IgD
-	-	در فعالیت آلرژیک و انگلی است	اندکی	۲۰۰۰۰۰	IgE

مطالعات DNA از نظر تنوع آنتی‌بادی

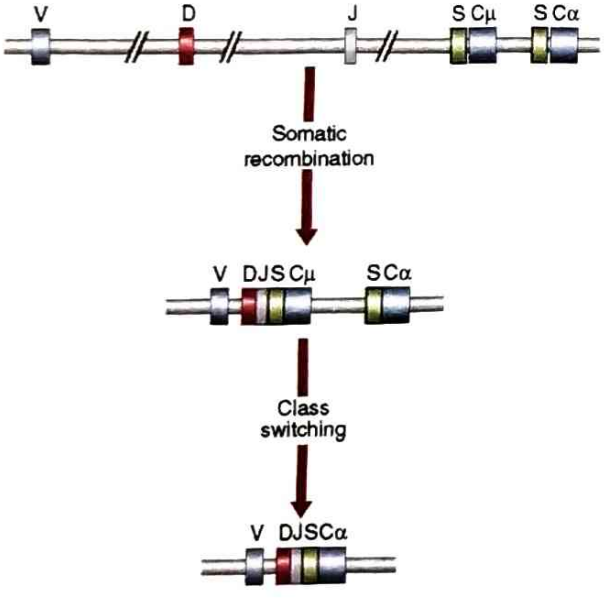
در سال ۱۹۶۵، دریر[1] و بنت[2] مطرح نمودند که یک آنتی‌بادی می‌تواند در سلول‌های رده‌زایا توسط «ژن‌های» مجزایی کد شود که طی نمو لنفوسیتی متحمل بازآرایی[3] می‌شوند که به آن تقلا کردن»[4] گفته می‌شود. مقایسه نقشه‌های محدودکننده قطعات DNA کدکننده نواحی C و V زنجیره‌های سبک ایمونوگلبولین λ در سلول‌های رویانی و تولیدکننده آنتی‌بادی مشخص نمود که این ژن‌ها در سلول‌های رویانی بسیار دور از یکدیگر هستند، ولی در سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی در نزدیکی یکدیگر می‌باشند. با بررسی بیشتر آشکار شد که قطعات DNA کدکننده نواحی V و C زنجیره سبک در سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی، توسط حدود ۱۵۰۰ جفت باز (bp) از یکدیگر جدا می‌شوند. مشخص شد که این قطعه DNA مداخله‌گر یک ناحیه اتصالی[5] یا J را بلافاصله در مجاورت ناحیه V زنجیره سبک کد می‌کند. در مورد زنجیره سبک κ نیز چنین ساختمانی نشان داده شد. کلون‌سازی و تعیین‌توالی DNA مربوط به ژن‌های زنجیره سنگین در سلول‌های رده زایا آشکار نمود که که آنها یک ناحیه چهارم، به‌نام تنوع یا D، را بین نواحی V و J دارند.

برآورد شده است که حدود ۶۰ قطعه DNA مختلف کدکننده برای ناحیه V زنجیره سنگین، حدود ۴۰ قطعه DNA کدکننده برای ناحیه V زنجیره سبک κ و ۳۰ قطعه DNA کدکننده ناحیه V زنجیره سبک λ وجود دارد. ۶ قطعه DNA عملکردی کدکننده برای ناحیه J زنجیره سنگین، ۵ قطعه برای ناحیه J زنجیره سبک κ و ۴ قطعه برای ناحیه J زنجیره سبک λ وجود

1. Dreyer
2. Bennett
3. Rearrangement
4. Scrambling
5. Joining



شکل ۶-۱۳: تعداد تخمینی قطعات DNA متفاوت DNA کدکننده زنجیره‌های κ و λ و زنجیره‌های سنگین متنوع



شکل ۷-۱۳: بازآرایی و تغییر کلاس زنجیره سنگین ایمونوگلوبین.

دارد. یک قطعه DNA برای کد کردن ناحیه C زنجیره سبک κ، ۷ قطعه DNA برای کد ناحیه C زنجیره سبک λ و ۱۱ قطعه DNA عملکردی برای کد کردن ناحیه C کلاس‌های مختلف

زنجیره سنگین وجود دارد. همچنین ۲۷ قطعه DNA عملکردی کدکننده ناحیه D زنجیره سنگین وجود دارد (شکل ۶-۱۳). نواحی ژنومیک موردنظر همچنین حاوی تعداد زیادی از توالی DNAی غیربیان‌شونده یا ژن‌های کاذب می‌باشند.

بازآرایی ژن آنتی‌بادی

ژن‌های مربوط به زنجیره‌های سبک κ و λ و زنجیره‌های سنگین موجود در انسان، به‌ترتیب بر روی کروموزوم‌های ۲، ۲۲ و ۱۴ قرار دارند. در هر مولکول منفرد آنتی‌بادی تنها یکی از این انواع قطعات DNA بیان می‌شوند. قطعات کدکننده DNA مربوط به بخش‌های مختلف زنجیره‌های آنتی‌بادی موجود بر روی این کروموزوم‌ها توسط DNA غیرکدکننده جدا شده‌اند. حوادث نوترکیبی سوماتیک که در تولید آنتی‌بادی نقش دارند، دربردارنده توالی‌های پیام نوترکیبی حفظ‌شده کوتاه می‌باشد که در کنار هر قطعه DNA رده زایا وجود دارد (شکل ۷-۱۳). در اثر پیرایش متنوع mRNA در اتصال V-J در طی پردازش RNA و همچنین به‌واسطه جهش سوماتیک ژن‌های آنتی‌بادی، تنوع بیشتری حاصل می‌شود. این مکانیسم مسئول تنوع آنتی‌بادی موجود در طبیعت هستند، هرچند که هنوز به‌طور کامل مشخص نیست که چطور قطعات DNA خاص در جهت تولید یک آنتی‌بادی علیه یک آنتی‌ژن اختصاصی، انتخاب می‌شوند.

تغییر کلاس آنتی‌بادی

به‌دنبال تماس مداوم یا بیشتر با آنتی‌ژن، یک تغییر طبیعی کلاس آنتی‌بادی تولیدی توسط سلول‌های B از IgM که کلاس اولیه آنتی‌بادی تولید شده در پاسخ به قرارگیری در معرض آنتی‌ژن است، به IgA یا IgG وجود دارد. این فرآیند را **تغییر کلاس**[1] گویند که اختصاصیت آنتی‌بادی نسبت به همان آنتی‌ژن را حفظ می‌کند. بررسی تغییر کلاس در جمعیتی از سلول‌های مشتق از یک سلول B نشان داده است که هر دو کلاس آنتی‌بادی دارای جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن یکسانی هستند، ناحیه V یکسانی دارند و تنها از نظر ناحیه C خود متفاوت می‌باشند. تغییر کلاس توسط یک رخداد نوترکیبی سوماتیک به انجام می‌رسد که با دخالت قطعاتی از DNA، به‌نام S (برای اشاره به سوییچ)، می‌باشد که منجر به قوس به خارج[2] (ایجاد لوپ) و حذف DNA میانی می‌شود. نتیجه، حذف قطعه DNA کدکننده ناحیه C زنجیره سنگین مولکول IgM و قرارگیری قطعه ژن کدکننده ناحیه C کلاس جدید زنجیره سنگین در مجاورت قطعه کدکننده ناحیه V می‌باشد (شکل ۷-۱۳ را ملاحظه کنید).

ابرخانواده ژن ایمونوگلبولینی

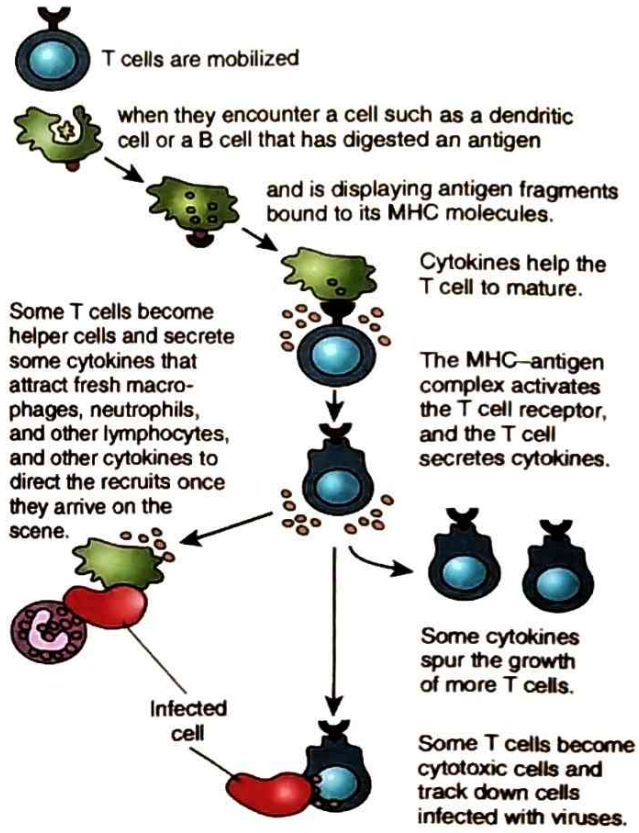
مشخص شده است که تعدادی از مولکول‌های دیگر دخیل در پاسخ ایمنی، از نظر ساختاری و توالی DNA با ایمونوگلبولین‌ها شباهت دارند. این تشابه شامل یک توالی ۱۱۰ اسید آمینه‌ای است که به‌واسطه یک پل دی‌سولفیدی مرکزی مشخص می‌گردد که سبب پایداری مجموعه‌ای از رشته‌های β موازی ناهمسو به صورت یک تاخوردگی آنتی‌بادی[3] می‌شود. این گروه مولکول‌ها با ساختمان مشابه را ابرخانواده ایمونوگلبولینی[4] می‌نامند (فصل ۲). این ابرخانواده شامل هشت خانواده چندژنی است که علاوه‌بر زنجیره‌های سبک K و λ و کلاس‌های مختلف زنجیره سنگین، شامل زنجیره‌های مربوط به گیرنده سلول T (فصل ۲)، کمپلکس سازگاری نسجی اصلی[5] (MHC) کلاس I و II، یا آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی[6] (HLA) می‌باشد. مولکول‌های دیگر این گروه عبارتند از مولکول‌های گیرنده سطح سلولی CD4 و CD8 سلول T که با گیرنده‌های سلول T در شناسایی آنتی‌ژن همکاری می‌کنند، و مولکول‌های چسبندگی بین‌سلولی ICAM-1، 2- و 3-، که در چسبندگی لکوسیت به اندوتلیال و خروج از رگ[7] و فعال سازی و فراخوانی سلول T دخالت دارند.

مهندسی آنتی‌بادی

در آغاز قرن بیستم، پاول ارلیچ[8] ایده‌ی «گلوله‌ی جادویی»[9] یعنی امید به اینکه روزی یک ترکیب وجود داشته باشد که بتواند به طور انتخابی یک ارگانیسم عامل بیماری را هدف‌گیری کند- را مطرح نمود. امروزه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (mAb) را در دسترس می‌باشدو تقریباً برای هر ماده‌ای امکان خلق یک آنتی‌بادی خاص وجود دارد که به آن متصل می‌گردد. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال همسان هستند زیرا توسط یک نوع سلول ایمنی به وجود می‌آید که تماماً کلون‌های یک سلول والدی منحصر به فرد می‌باشند.

در دهه‌ی ۱۹۷۰ مشخص شده بود که سرطان میلومای چندگانه سلول B، یک نوع آنتی‌بادی - یک پاراپروتئین[10] - را

1. Class switching
2. Looping out
3. Antibody fold
4. Immunoglobulin super family
5. Major histocompatibility complex
6. Human leukocyte antigen
7. extravasation
8. Paul Ehrlich
9. Magic ballet
10. Paraprotein



شکل ۸-۱۳: سلول‌های T و پاسخ همکاری متقابل که منجر به مرگ سلول‌های آلوده می‌شود. مجموعه‌ی سازگاری نسجی عمده

تولید می‌کند. این امر، مطالعه‌ی ساختار آنتی‌بادی‌ها را تسهیل نمود اما تولید آنتی‌بادی‌های یکسان مختص یک آنتی‌ژن معلوم امکان‌پذیر نبود. سلول‌های میلوما قادر به رشد نیستند زیرا فاقد هیپوگزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز می‌باشند. این آنزیم برای همانندسازی DNA ضروری است.آنتی بادی منوکلونال (mAb) توسط ادغام سلول‌های میلوما با سلول‌های طحال موشی (یا خرگوش) ساخته می‌شوند که با یک آنتی‌ژن مورد نظر ایمونیزه شده باشند. سپس آنها در محیط کشت انتخابی برای این هیبریدها رشد داده می‌شوند- سلول طحال هیپوگزانتین- گوانین فسفرریبوزیل ترانسفراز را تأمین می‌کند و میلوما از این حیث که یک سلول سرطانی است، ویژگی‌های نامیرایی دارد. مخلوط سلولی رقیق شده و کلونی‌هایی از هر یک از سلول‌های والدی کشت داده شده، تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌های ترشح شده از هر کلون از نظر توانایی در اتصال به آنتی‌ژن مورد نظر ارزیابی می‌شوند و مناسب ترین کلون برای مصارف بعدی، انتخاب می‌شود. هیبریدهای فوق می‌توانند به حفره‌ی صفاقی موش‌ها نیز تزریق شوند تا تومورهای حاوی مایع آسیتی غنی از آنتی‌بادی را تولید کنند و آنگاه باید آنتی بادی منوکلونال (mAb) استخراج

جدول ۲-۱۳ الل‌های هریک از لکوس‌های HLA

HLA Locus	Number of Alleles
A	57
B	111
C	34
D	228

HLA, Human leucocyte antigen.

و تخلیص گردد.

از دهه‌ی ۱۹۸۰ برای رفع مسائل خالص سازی از تکنولوژی‌های DNA نوترکیب استفاده شد. DNAای که بخش اتصالی را در mAb موش کد می‌کند با DNA تولید کننده آنتی‌بادی انسانی ادغام می‌شود. پس از آن کشت سلول پستانداران برای بیان این DNA و تولید آنتی‌بادی‌های کایمریک به کارگرفته می‌شود. البته هدف، خلق «mAbکاملاً انسانی» است که در آنتی‌بادی‌های تولیدشده با نمایش فاژی (Phage display) و موش‌های دستکاری شده برای تولید آنتی‌بادی‌های شبیه‌تر به آنتی‌بادی‌های انسانی با موفقیت‌هایی نیز روبه رو گردیده است.

اکنون mAbهای اختصاصی ایجاد شده‌اند و مجوز درمان سرطان، بیماری قلبی- عروقی، بیماری‌های التهابی، تحلیل عضلانی و پس زدن پیوند و غیره را به دست آورده‌اند. یک mAb که TNF-α را مهار می‌کند در آرتریت روماتوئید، بیماری کرون و کولیت اولسراتیو کاربردهایی دارد؛ mAb مهارکننده‌ی IL-2 موجود بر روی سلول‌های T فعال شده در جلوگیری از پس زدن پیوند کلیه مورد استفاده قرارمی‌گیرد و mAb دیگری نیز وجود دارد که مهار کننده فاکتور رشد اندوتلیال رگی (VEGF) می‌باشد که در درمان سرطان با مهار رگ‌زایی عملکرد دارد.

ایمنی اکتسابی اختصاصی به‌واسطه سلول

میکروارگانیسم‌ها، ویروس‌ها و انگل‌های خاصی، در داخل سلول‌های میزبان زندگی می‌کنند. در نتیجه، شکل متفاوتی از ایمنی اکتسابی برای مبارزه با عفونت‌های درون‌سلولی به‌وجود آمده است که شامل تمایز و بلوغ لنفوسیت‌ها در تیموس می‌باشد، به همین دلیل آنها را **سلول T** می‌نامند. لنفوسیت‌های T، گیرنده‌های اختصاصی را در سطح سلول دارند که **گیرنده‌های آنتی‌ژنی سطح سلول T** نامیده می‌شوند که به **کمپلکس سازگاری نسجی اصلی** یا MHC در سطح سلول آلوده متصل می‌شوند. زیرمجموعه ی متفاوتی از سلول‌های T با عملکرد متمایز یعنی **سلول‌های T کمک‌کننده** و **سلول‌های T سایتوتوکسیک** وجود

دارد. مبارزه با عفونت‌های داخل سلولی، پاسخی هماهنگ و مشارکتی از این اجزای جداگانه‌ی سیستم ایمنی است که نتیجه آن، مرگ سلول عفونی می‌باشد (شکل ۸-۱۳).

گیرنده آنتی‌ژنی سطح سلول T

سلول T در سطح خود یک گیرنده آنتی‌ژنی بیان می‌کند که آن‌ها را از سایر انواع لنفوسیت‌ها نظیر سلول‌های B و سلول‌های NK متمایز می‌سازد. این گیرنده متشکل از دو زنجیره پلی‌پپتیدی متفاوت است که توسط یک پیوند دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل هستند که هر دو زنجیره دارای دُمین شبه ایمونوگلبولین هستند که یکی از دو زنجیره دارای ساختمان نسبتاً ثابت و دیگری با ساختمان شدیداً متغیر مانند قسمت Fab یک ایمونوگلبولین است. تنوع گیرنده‌های سلول T که برای شناسایی دامنه‌ای از تنوع‌های آنتی‌ژنی مورد نیاز است، با فرآیندی مشابه حالت مربوط به تولید ایمونوگلبولین‌ها به‌وجود می‌آید. بازآرایی قطعات DNA متغیر (V)، تنوع (D)، اتصالی (J) و ثابت (C) در طی بلوغ سلول T، از طریق یک مکانیسم نوترکیبی مشابه، که در سلول‌های B رخ می‌دهد، منجر به ایجاد یک توالی VDJ می‌شود. اتصال آنتی‌ژن به گیرنده سلول T، همراه با یک کمپلکس مرتبط پپتیدهای ترانس‌ممبران[1] (تراغشایی) منجر به رساندن پیام تمایز و تقسیم به این سلول می‌شود.

کمپلکس سازگاری نسجی اصلی

MHC یک نقش محوری در سیستم ایمنی دارد. نقش این کمپلکس، اتصال به پپتیدهای آنتی‌ژنی پردازش‌یافته در درون سلول و عرضه این پپتیدها بر روی سطح سلول به همراه مولکول‌های کمک‌تحریکی است که این آنتی ژنها توسط سلول‌های T شناسایی می‌شود. مولکول‌های MHC در سه کلاس وجود دارند: مولکول‌های کلاس I در تمامی سلول‌ها یافت شده و مسئول عرضه آنتی ژن به سلول T سیتوتوکسیک می‌باشد؛ مولکول‌های کلاس II بر روی سلول‌های B و ماکروفاژها وجود دارند و در پیام‌رسانی به سلول‌های T کمک‌کننده در جهت فراخوانی سلول‌های B و ماکروفاژهای بیشتر دخالت دارد؛ مولکول‌های کلاس III غیرکلاسیک شامل تعدادی از پروتئین‌های دیگر با فعالیت‌های ایمونولوژیک مختلف می‌باشد. این پروتئینها شامل میانجی‌گرهای التهابی نظیر فاکتور نکروز تومور (TNF)، پروتئین‌های شوک حرارتی و اجزاء مختلف کمپلمان می‌باشند.

1. Transmembrane

بررسی ساختمان مولکول‌های MHC کلاس I و II نشان می‌دهد که این مولکول‌ها هترودایمرهایی هستند که با ایمونوگلبولین همولوژی دارند. ژن‌های کدکننده مولکول‌های MHC کلاس I (A، B، C، E، F) و G، کلاس II (DR، DQ) و DP و کلاس III، یا آنچه که سیستم **آنتی‌ژن لکوسیتی انسان** (HLA) نیز نامیده می‌شود، بر روی کروموزوم ۶ قرار دارند.

ژنتیک پیوند

امروزه در پزشکی بالینی، جایگزینی اعضاء بیمار به‌وسیله پیوند[2] معمول می‌باشد. به غیر از پیوندهای[3] قرنیه و استخوان، موفقیت این پیوندها بستگی به درجه شباهت آنتی‌ژنی بین دهنده و گیرنده دارد. هرچه این شباهت بیشتر باشد، احتمال قبول عضو یا بافت پیوندی که **هموگرافت**[4] نامیده می‌شود، نسبت به رد آن بیشتر خواهد بود. رد هموگرافت بین دوقلوهای همسان یا بین دوقلوهای غیرهمسانی که گردش خون جفتی آنها قبل از تولد مخلوط شده است، رخ نمی‌دهد. در تمام موارد دیگر، شباهت آنتی‌ژنی دهنده و گیرنده باید با آزمایش آنها با آنتی‌سرم‌های خاص یا آنتی‌بادی‌های منوکلونال برای آنتی‌ژن‌های موجود در بافت‌های دهنده یا گیرنده مورد ارزیابی قرار گیرد. در ابتدا اینها را تحت عنوان آنتی‌ژن‌های پیوندی می‌شناختند و هم اکنون به‌عنوان یک نتیجه MHC می‌دانند. به‌عنوان یک قاعده کلی، دریافت پیوند در فرد گیرنده، در صورتیکه فرد دهنده حاوی آنتی‌ژن‌هایی باشد که در گیرنده وجود نداشته باشد، سبب دفع پیوند در گیرنده می‌شود. تعیین نوع HLA فرد با استفاده از تکنیک‌های مولکولی متکی بر واکنش زنجیره‌ای پلیمراز[5] (PCR-محور) انجام می‌شود (فصل ۴).

سیستم HLA تا حد زیادی چندشکلی (پلی مرف) است (جدول ۲-۱۳). از نظر تئوری، از ترکیب‌های مختلف آلل‌های متفاوت موجود در این لوکوس‌ها، تعداد نامحدود فنوتیپ‌ها امکان‌پذیر می‌باشد. لذا بسیار غیرمحتمل است که دو فرد غیرمرتبط، فنوتیپ HLA یکسان داشته باشند. پیوستگی نزدیک لوکوس‌های HLA به‌معنی آن است که تمایل دارند تا **به شکل بلوک**[6] با هم به ارث برسند؛ از واژه **هاپلوتایپ** برای نشان‌دادن آلل‌های خاصی از HLA استفاده می‌شود که یک فرد بر روی هر یک از دو نسخه کروموزوم ۶ خود دارد. لذا هر فرد ۲۵% شانس

2. Transplantation
3. Grafts
4. Homograft
5. Polymerase chain reaction
6. enblock

دارد که آنتی‌ژن‌های HLA یکسان با خواهر یا برادر خود داشته باشد و تنها چهار ترکیب احتمالی از دو هاپلوتایپ پدری (به‌نام P و Q) و دو هاپلوتایپ مادری (به‌نام R و S) امکان‌پذیر است، و شامل PR، PS، QR و QS می‌باشد. خواهران و برادران یک فرد پذیرنده پیوند احتمال بیشتری برای تشابه آنتی‌ژنی در مقایسه با والدین خود دارند و والدین شخص دریافت کننده پیوند نسبت به افراد غیر خویشاوند شباهت بیشتری با فرد گیرنده پیوند دارند. در نتیجه خواهران و برادران در بسیاری از مواقع به عنوان فرد دهنده‌ی بالقوه انتخاب می‌شوند.

با وجود این‌که نوترکیبی درون ناحیه HLA رخ می‌دهد، برخی آلل‌ها تمایل دارند با فراوانی بیش از انتظار، با هم به یک گامت منتقل شوند؛ یعنی، این آلل‌ها عدم‌تعادل پیوستگی دارند. همبستگی آنتی‌ژن‌های A1 HLA و B8 HLA در جمعیت با منشاء اروپای غربی، یک نمونه می‌باشد.

آنتی‌ژن H-Y (MIF، فاکتور مهارکننده مولرین[1]) در تعدادی از گونه‌های جانوری خاص، پیوند از نرها به سویه‌های ماده‌ی درون زادآوری شده یا Inbred پس زده می‌شود. مشخص شده بود که این ناسازگاری‌ها به سبب یک آنتی‌ژن سازگاری بافتی موسوم به H-Y می‌باشد. به نظر می‌رسد H-Y نقش اندکی در پیوند در انسان‌ها داشته باشد. آنتی‌ژن H-Y که از SRY متفاوت است، برای تمایز و عملکرد بیضه‌ای حائز اهمیت می‌باشد اما بیان آن به حضور یا عدم حضور بافت بیضه بستگی ندارد.

چندشکلی‌های (پلی‌مرفیسم) HLA و همراهی بیماریها با آنها

پیوستگی بیماری‌های خاص با انواع ویژه‌ای از HLA (جدول ۳-۱۳) باید باعث شناخته شدن مکانیسم بیماری زایی یا پاتوژنز آن بیماری شود، اما در واقع اساس این همراهی به خوبی درک نشده است. بهترین مورد مستندشده، بین اسپوندیلیت انکیلوزان و HLA-B27 می‌باشد. در نارکولپسی[2] (بیماری خواب) که علت نامشخصی دارد و با تمایل به خواب رفتن به صورت غیرقابل‌کنترل و دوره‌ای مشخص می‌شود، تقریباً تمامی مبتلایان همراهی با آلل HLA-DR2 را دارند. داشتن یک آنتی‌ژن HLA خاص به‌معنی آن نیست که یک فرد لزوماً به بیماری مربوطه مبتلا می‌شود بلکه تنها به معنی آن است که وی خطر نسبی بیشتری نسبت به جمعیت عمومی برای ابتلاء دارد. در یک خانواده، خطرات مربوط به خویشاوندان درجه اول افراد مبتلا پایین بوده و معمولاً بیش از ۵% نیست.

1. aka Mullerian inhibiting factor
2. Narcolepsy حملات راجعه، کوتاه مدت و غیرقابل کنترل خواب

جدول ۳-۱۳ برخی بیماری‌های مرتبط با HLA

HLA	بیماری
B27	اسپوندیلیت انکیلوزان
DR4	بیماری سلیاک
A3/Bw47/DR7	نقص ۲۱ هیدروکسیلاز
A3	هموکروماتوز
DR3/4	دیابت وابسته به انسولین
B8	میاستینی گراو
DR2	نارکولپسی
DR4	آرتریت روماتوئید
DR2/ DR 3	لوپوس اریتماتوز سیستمیک
DR3	تیروتوکسیکوز (بیماری گریوز)

دلایل مرتبط به استعداد ابتلا به بیماری و همراهی با HLA شامل موارد زیر می‌باشد:

پیوستگی نزدیک ژن مستعد کننده با کمپلکس HLA، واکنش متقاطع آنتی‌بادی‌های ساخته شده ی ضد آنتی‌ژن‌های محیطی یا پاتوژن خاص با یک آنتی‌ژن HLA خاص و شناسایی غیرطبیعی آنتی‌ژن‌های «خودی» به دلیل نقایص موجود در گیرنده‌های سلول T یا پردازش آنتی‌ژن. عارضه آخر را **بیماری‌های خودایمنی**[3] می‌نامند. مثالی از پیوستگی نزدیک، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال[4] است که به‌دلیل کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز در اثر جهش ژن CYP21 ایجاد شده است که در داخل لوکوس سازگاری نسجی اصلی HLA قرار دارد. همبستگی قوی بین کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز و HLA-A3/ Bw47/DR7 در جمعیت اروپای شمالی وجود دارد. کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز غیرکلاسیک با HLA-B14/DR1 همراهی نشان می‌دهد و HLA-A1/B8/DR3، همبستگی **منفی** با نقص ۲۱-هیدروکسیلاز دارد.

بیماری‌های نقص ایمنی ارثی

ناهنجاری‌های نقص‌ایمنی ارثی شایع نیستند و گاهی اوقات شدید هستند اما بسیاری از بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه (PID) می‌توانند با تشخیص زودهنگام و مدیریت بهینه،

3. Autoimmune disease
4. Congenital adrenal hyperplasia

سالم باقی بمانند. تشخیص سریع جهت درمان اهمیت دارد، زیرا می‌توان جهت درمان از مواد ضدمیکروبی، ایمونوگلوبولین یا پیوند مغز استخوان پیش از رخ دادن آسیب برگشت ناپذیر و قابل‌توجهی به اندامها استفاده کرد. تظاهرات ناهنجاری در کودکی متغیر است، اما نقص ایمنی زمانی تشدید می‌شود که مزایای ایمنی مادری انتقال‌یافته از جفت در سن ۴-۳ ماهگی کاهش یابد. در برخی موارد راه‌های تشخیص نوین PID در بزرگسالان انجام شده است. بررسی عملکرد ایمنی را بایستی در کودکان مبتلا به نارسایی رشد توجیه‌نشده درنظر گرفت. نارسایی در رشد، اسهال و بزرگی کبد و طحال ممکن است خصوصیت دیگر باشند.

ناهنجاری‌های ایمنی ارثی اولیه

تظاهرات دست‌کم تعدادی از بیماری‌های نقص ایمنی انسان را می‌توان با در نظر گرفتن این‌که ناهنجاری‌هایی از ایمنی ذاتی یا ایمنی اکتسابی اختصاصی هستند، شناخت. ناهنجاری‌های ایمنی هومورال همراه با کاهش مقاومت نسبت به عفونت‌های باکتریایی هستند که می‌توانند منجر به مرگ در دوران نوزادی شوند. ناهنجاری‌های مربوط به ایمنی اکتسابی اختصاصی که به‌واسطه سلول هستند، با افزایش حساسیت به عفونت‌های ویروسی همراه بوده و فقدان این ایمنی را در حیوانات با بقاء طولانی‌مدت هموگرافت‌های پوست می‌توان بررسی کرد.

ناهنجاری‌های ایمنی ذاتی

ناهنجاری‌های اولیه ایمنی ذاتی، شامل ایمنی هومورال ذاتی و ایمنی به‌واسطه سلول، شرح داده شده‌اند.

ناهنجاری‌های مربوط به ایمنی هومورال ذاتی انواع مختلفی از نقص‌های کمپلمان می‌توانند منجر به اختلال در ایمنی ذاتی شوند.

ناهنجاری‌های کمپلمان اگر نقص کمپلمان مطرح باشد، باید بررسی یکپارچگی مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو با سنجش‌های عملکردی با نظر به کل مسیر آغاز گردد. اگر ناهنجاری عملکردی مسیر یافت شد، بایستی اندازه‌گیری اجزای تکی آن مسیر انجام می‌پذیرد.

اثرات بالینی نقص MBL پیش از این توصیف گردیده‌اند. نقص‌های جزء سوم کمپلمان، C3، منجر به ناهنجاری‌هایی در اپسونیزاسیون باکتری‌ها شده که نتیجه آن بروز مشکلاتی در خصوص مبارزه با عفونت‌های چرک‌زا می‌باشد. نقص در اجزاء بعدی کمپلمان که در تولید کمپلکس حمله به غشاء (MAC) نقش دارند (فصل ۱۳) نیز منجر به حساسیت به عفونت باکتریایی خصوصاً **نایسریا** (عفونت‌های مننگوکوکی)، می‌گردد. این شامل نقص پروپردین[1] (فاکتور P) است. پروپردین، یک پروتئین پلاسما فعال در مسیر کمپلمان آلترناتیو می‌باشد.

نقص مهارکننده C1 از وراثت غالب اتوزوم پیروی می‌کند و دو شکل - نوع ۱ به سبب سطوح پایین C1 و نوع ۲ ناشی از پروتئین غیرعملکردی- وجود دارند. فعال‌سازی نامناسب و کنترل ضعیف مسیر کمپلمان با شکست C2 و C4 و تولید میانجی‌های التهابی رخ می‌دهد. مهارکننده C1، مسیر کینین- برادی کنین را نیز کنترل می‌نماید و در صورت نقص، تجمع برادی کینین در بافت صورت می‌گیرد و باور براین است که دلیل اصلیِ اِدِم می‌باشد، در اثر جراحی، کار بر روی دندان، آسیبها و برخی از داروها تحریک رخ می‌دهد. شدت حمله‌ها از فرم خفیف پوستی تا درد شکمی و تورم که ممکن است شدید هم باشد، متغیراست و ادم حنجره پتانسیل کشندگی دارد. به اینحالت آنژیو اِدِم ارثی گویند. حملات حاد با کنسانتره‌ی مهارکننده C1 (یک محصول خونی) درمان می‌شود که به پلاسمای فریزشده تازه ارجح است. در سال ۲۰۱۴ سازمان غذا و داروی آمریکا مهار کننده C1 نوترکیب را مورد تایید قرار داد زیرا جهت درمان موثرتر و سالم‌تر است. برای جلوگیری طولانی مدت این اختلال می‌توان از درمان روزانه با آندروژن‌های ضعیف نظیر دانازول[2] استفاده کرد.

نقص C2 هموزیگوت نیز با بیماری‌های زیر مرتبط می‌باشد. گزارش‌های موردی گوناگون از افرادی وجود دارد که مبتلا به واسکولیت پوستی[3] (التهاب عروق پوستی)، پورپورای هنوخ- شون لاین[4] (عروق خونی بسیار کوچک دچار التهاب می‌شوند و معمولا عروق خونی کوچک پوست، روده و کلیه را درگیر می‌کند م)، آرتریت روماتوئید سِروپوزیتیو (التهاب مزمن مفاصل است که سطح آنتی بادی در خون این افراد بالاست که به تشخیص کمک می‌کند که این آنتی بادی همان فاکتور روماتوئید یا RF است م)، پلی آرتریت (این واژه زمانی استفاده می‌شود که ۵ تا تعداد بیشتری از مفاصل دچار درد و التهاب باشند م)، گلومرولونفریت ممبران پرولیفراتیو (گلومرونفریت نوعی اختلال کلیه می‌باشد که مشخصه آن التهاب گلومرول یا رگهای خونی کوچک در کلیه می‌باشد که ممکن است به واسطه خون در ادرار یا هماچوری و پروتئین در ادرار یا پروتئینوری تشخیص داده

1. Properdin
2. Danazol
3. Cutaneons Vasculitis
4. Henoch- Schonlein Purpura

شـــود در گلومرونفریت پرولیفراتیو غشایی به دلیل پاسخ نامناسب سیســـتم ایمنی ایجاد می‌شـــود و آنتی بادی‌ها روی غشای پایه گلومرولها رســـوب می‌کنند و در نتیجه غشـــا اسیب دیده و خون یا پروتئین از ادرار دفع می‌شـــود و می‌تواند ســـبب ادم گردد م) و لوپوس اریتماتوس سیســـتمیک (SLE) (این بیماری یک بیماری اتوایمن است که در آن سیســـتم ایمنی به بافتهای خودی حمله می‌کند و می‌تواند ســـبب یک التهاب وسیع و آسیب بافتی شودو در نتیجه ارگانها تحت تاثیر قرار بگیرند مانند کلیه، مغز، پوســـت ریه و عروق خونی م) وجود دارد که با این نقص در ارتباط اســـت. همچنین، C4 نیز با SLE پیوستگی دارد. تعداد نسخه ژن‌های C4 در ژنوم دیپلوئید انسان از دو تا شش عدد در جمعیت سفیدپوستان متغیراست. هریک از این ژن‌ها، پروتئین‌های C4A و C4B را کد می‌کند. افرادی که تنها دو نسخه از کل C4 را دارند خطر بالایی از ابتلا به SLE آن‌ها را تهدید می‌کند در حالیکه خطر برای افراد دارای پنج نسخه یا بیشتر کمتر است.

نقص در پیام‌رسانی NF- KB

فعال‌ســـازی نامناسب فاکتور هسته‌ای کاپا-بی (NF-κB) با التهاب مرتبط با آرتریت خودایمن، آسم، شوک سپستیک (شوک عفونی)، فیبروز ریه (ضخیم شـــدن، سفت و زخم شدن بافت ریه که انتقال اکســـیژن را برای ریه دشوار می‌کند)، گلومرولونفریت، آرترواسکلروز (ســـختی جدار عروق) و ایدز (سندرم نقص ایمنی حاد) در ارتباط بوده اســـت. برعکس، مهار مداوم NF-κB ارتباط مستقیم با اپوپتوز، تکوین غیرطبیعی سلول ایمنی و تأخیر در رشد سلول دارد.

از ســـال ۲۰۰۰، گهگاه جهش‌هایی در ژن gamma- IKK وابســـته به X (بخشی از مســـیر TLR) در کودکان دارای اختلال رشد و مبتلا به عفونت‌های راجعه مجرای گوارشی و اسهال مهار نشـــدنی و زخم‌های راجعه، عفونت‌های مجرای تنفسی به همراه برونشـــکتازی و عفونت‌های مکرر پوستی یافت شده است (فصل ۱۳)،

این افراد بـــه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی گوناگون حساســـیت دارند. گاهی اوقات یک نشانه می‌باشد و در کودکان با ســـنین بالاتر، موی سر کم‌پشت است، کاهش تعداد دندانها[1] و دندان‌های پیشین جانبی فوقانی مخروطی شکل ذکر شده است. طول بقاء در یک مطالعه از ۹ ماه تا ۱۷ ســـال بوده اســـت.در این افراد سطح IgG پایین و سطح IgM معمولاً بالا است. جالب است بدانید کـــه IKKg همانند NEMO می‌باشـــد. NEMO ژن عامل اینکانتی ننتیا پیگمنتی[2] (یک بیماری ژنتیکی که روی پوســـت و سایر سیســـتم‌های بدن تاثیر می‌گذارد و علائم پوستی با بثورات تاول زا در دوران نوزادی شروع می‌شود و رشد پوستی شبیه زگیل ایجاد میشـــود در کودکی به صورت لکه خاکســـتری یا قهوه‌ای در بزرگسالی لکه‌های روشـــن ایجاد می‌شود م) غالب پیوسته به X اســـت (فصل ۶). جهش‌های این عارضه‌ی سیستم ایمنی، در اگزون ۱۰ ژن مورد نظر، رخ می‌دهد.

IRAK4 جزء دیگری از مســـیر TLR اســـت و نقص در آن به عفونت‌های راجعه در اثـــر باکتریهای گرم مثبت و نیز قارچ‌ها می‌انجامـــد. در اینحالت کاهش پاســـخ التهابی دیده می‌شـــود. عفونت‌ها از اوایل زندگی آغاز می‌شوند اما با افزایش سن، فراوانی عفونتها کاهش می‌یابد و برخی بیمـــاران در اواخر کودکی دیگر نیازی به درمان ندارند. الگوی توارث آن اتوزوم مغلوب است.

ناهنجاری‌هـــای مربوط به ایمنی ذاتی به‌واســـطه ســـلول

فاگوسیتوز یک مکانیسم مهم در ایمنی به واسطه سلول است که منجر به کشته‌شدنِ میکروارگانیسم‌ها به‌واسطه سلول می‌شود.

بیمـــاری گرانولوماتـــوز مزمـــن[3] (CGD) بهتریـــن نمونه شناخته‌شده ناهنجاری در عملکرد فاگوسیتی می‌باشد. این بیماری می‌تواند به‌عنوان یک ناهنجاری وابســـته (پیوسته) به X یا اتوزوم مغلوب به ارث برســـد. این بیماری ناشـــی از ناتوانی فاگوسیت‌ها در کشـــتن میکروب‌های بلعیده شده به سبب نقص در کمپلکس آنزیم NADPH اکســـیداز اســـت که اصطلاحاً «انفجارتنفسی» میکروب‌کـــش را ایجاد می‌کند (شـــکل ۱-۱۳ را ملاحظه کنید). هایپرگاماگلوبولینســـمی[4] ممکن است وجود داشته باشد. بنابراین CGD با عفونت‌های راجعـــه‌ی باکتریایی یا قارچی ارتباط دارد و ممکن است به صورت لنفادنیت[5] چرکی (عفونت دستگاه تنفسی فوقانی)، هپاتواســـپلنومگالی (بزرگی کبد و طحال)[6]، ترشـــحات ریوی، و / یا التهای پوســـتی شبه اگزما[7] بروز کند. میزان مرگ و میرکودکان تاقبل زمان ظهور درمان حمایتی و آنتی‌بیوتیک‌های پیشـــگیرانه بالابود. پیوند مغزاســـتخوان و نیز پیوند ســـلول‌های بنیادی خون محیطی دریافت شـــده از برادران و خواهران دارای HLA یکسان، موفق بوده است.

1. Oligodontia

2. incontinentia
3. Chorionic granulomatous disease
4. Hypergammaglobulinemia
5. Lymphadenitis
6. hepatosplenomegaly
7. eczematoid dermatitis

نوتروپنی‌ها نوتروپنی‌ها[1] گروه ناهمگنی از ناهنجاری‌ها با شدت متفاوت هستند که از الگوهای وراثتی مختلفی پیروی می‌کنند و با تعداد بسیار کم نوتروفیل مشخص می‌شوند. نوتروپنی مادرزادی تک گیر یا اتوزوم غالب (SCNI) ناشی از جهش در ژن الاستاز نوتروفیل (ELA2) است و جهش در پروتوانکوژن GFI1 که ELA2 را هدف می‌گیرد نیز نوتروپنی وراثتی غالب (SCN2) را ایجاد می‌کند. جهش در ژن HAX1 عاملِ SCN3 با توراث اتوزومال مغلوب (SCN کوستمن[2] کلاسیک نیز گویند) است، در حالیکه SCN4 اتوزومال مغلوب ناشی از جهش در ژن G6PC3 می‌باشد. بیماران مبتلا به SCN دارای جهش‌های اکتسابی در ژن گیرنده فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (CSF3R) در سلول‌های خونساز، در معرض خطر افزایش یافته برای ابتلا به لوسمی میلوئید هستند.

در SCN همراه خون سازی، توقف بلوغ، هنگام ساخته شدن گرانولوسیتها در سطح پرومیلوسیت مشخص می‌شود؛ تعداد مطلق نوتروفیل محیطی زیرِ L/ ۱۰۹× ۰/۵ است و عفونت‌های باکتریایی شدید با شروع زودرس رخ می‌دهد. همانند فرم غالب اتوزومی SCN1، فرم وابسته به X آن در اثر جهش فعال‌کننده دائمی در ژن WAS ایجاد می‌شود و ژن WAS در سندرم ویسکوت- آلدریچ نیز جهش می‌یابد.

نوتروپنی نوسانی نادر است و با نوسانات منظم ۲۱ روزه در تعداد نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، لنفوسیت‌ها، پلاکت‌ها و رتیکولوسیت‌های خون مشخص می‌شود. این امر منجر به آن می‌شود که بیماران، علائم دوره‌ای تب، کسالت، زخم مخاطی و گاهاً عفونت‌های تهدیدکننده‌ی حیات[3] را تجربه کنند. این هم مانند SCN1 به سبب جهش در ELA2 می‌باشد.

نقص چسبندگی لکوسیتی افراد مبتلا به **کمبود چسبندگی لکوسیتی**[4] (LAD) دچار عفونت‌های باکتریایی تهدیدکننده زندگی در پوست و غشاءهای مخاطی و نقص در تولید چرک می‌شوند. افزایش حساسیت به دلیل عفونت ناشی از نقص در مهاجرت سلول‌های فاگوسیتی، به‌دلیل عملکرد غیرطبیعی کموتاکسی و فاگوسیتوز مرتبط با چسبندگی غیر طبیعی رخ می‌دهد. این ناهنجاری کشنده است، مگر آن که تا زمان انجام پیوند مغز استخوان، از آنتی‌بیوتیک، برای پیشگیری از عفونت استفاده گردد. سه شکل متفاوت از LAD شناسایی شده‌اند که هریک ویژگی‌های بالینی منحصر به فردی دارند، هرچند که لکوسیتوز یکی از ویژگی‌های ثابت هر سه نوع است. LADI و LAD II و معمولاً LAD III از توارث اتوزومال مغلوب پیروی می‌کنند؛ LAD II و LAD III بسیار نادرند.

LAD I با تأخیر در جدا شدن بند ناف، امفالیت[5] (التهاب بند ناف) و عفونت‌های مکرر شدید بدون ایجاد چرک مشخص می‌شود. این به سبب جهش در ITGB 2 (21q22) بوده و زیر واحد β2 مولکول اینتگرین را کد می‌کند.

بیماران مبتلا به LAD II گروه خونی نادر بمبئی دارند و از عقب ماندگی روانی- حرکتی و تأخیر در رشد رنج می‌برند؛ این عارضه با عنوان ناهنجاری ارثی گلیکوزیلاسیون نوع (CDG2C) IIc شناخته می‌شود. این بیماری ناشی از جهش در (11p11) SLC35C1 می‌باشد. این ژن، انتقال دهنده - GDP فوکوز مختص گلژی را کد می‌کند.

LAD III مشابه LADI است اما تمایل به خونریزی شدید نوزادی وجود دارد. نقایص متنوع در کموتاکسی لکوسیت و چسبیدن به سلول‌های اندوتلیال یافت شده‌اند و تشخیص آن با نشان دادن نقص در فعال‌سازی اینتگرین حاصل می‌گردد (توجه شود مولکول CD18 از لحاظ ساختاری سالم و دست نخورده است) این نقص در نتیجه‌ی جهش در (۱۱p۱۳) FERMT3 می‌باشد.

سندرم خودایمنی پلی‌اندوکرینوپاتی- کاندیدوزیس - دیس پلازی اکتودرمی

سندرم خودایمنی پلی اندوکرینوپاتی نوع I با حضور دو علامت از سه علامت بالینی اصلی مشخص می‌گردد: بیماری آدیسون[6] (این بیماری به دلیل اختلال غده ادرنال یا فوق کلیه ایجاد شده است و در آن تولید آلدسترون و کورتیزول مختل می‌شود م)، هیپوپاراتیروئیدیسم (کم شدن هورمون پاراتیروئید) و کاندیدیازیس مخاطی- پوستی مزمن (نوعی عفونت قارچی م). عارضه‌ی فوق ناشی از جهش‌هایی در ژن تنظیم گر خود ایمنی (AIRE) می‌باشد. سوء جذب و اسهال از علائم بالینی برجسته و غالب است. احتمال وجود ناهنجاری‌های ایمنی نیز مطرح می‌گردد. هرچند همراهی با دیابت و بیماری تیروئید، به ندرت رخ می‌دهد. آغاز بیماری آدیسون اساساً در دوران کودکی و اوایل بزرگسالی اتفاق می‌افتد و بیشتر همراه با هپاتیت فعال مزمن، سوءجذب از دیواره روده، آنمی کشنده با شروع از دوران جوانی، آلوپسی[7] (طاسی) و هیپوگنادیسم اولیه است.

1. Neutropenias
2. Kostmann disease
3. Life-threatening
4. Leukocyte adhesion deficiency
5. Omphalitis
6. Addison disease
7. Alopecia

ناهنجاری‌های ایمنی اکتسابی اختصاصی

همچنین اینها را می‌توان در گروه ناهنجاری‌های ایمنی اکتسابی همورال و به‌واسطه سلول درنظر گرفت.

ناهنجاری‌های ایمنی اکتسابی همورال ناهنجاری‌های مربوط به اختلال در عملکرد ایمونوگلبولین منجر به افزایش تمایل در ابتلاء به عفونت باکتریایی می‌گردد.

آگاماگلوبولینمی نوع بروتون[1] پسران مبتلا به این نقص ایمنی وابسته به X چند ماه پس از تولد، بعد از دوره‌ای که حفاظت وابسته به IgG مادری که از طریق جفت متقل شده، از بین رفت، معمولاً دچار عفونت‌های باکتریایی پوستی و مجرای تنفس می‌شوند. همانطور که گفته شد مصونیت اولیه در چندماه، وابسته به انتقال IgG مادری است. علائمی مشابه با آرتریت روماتوئید در بسیاری افراد به وجود می‌آید و آنها مستعد عفونت ویروسی نیستند. درمان عفونت‌های تهدیدکننده حیات با آنتی‌بیوتیک و استفاده پیشگیرانه از ایمونوگلبولین‌های داخل وریدی سبب افزایش بقاء شده است، ولی کودکان مبتلا همچنان در اثر نارسایی تنفسی حاصل از عوارض عفونت‌های مکرر از بین می‌روند. تشخیص این نوع نقص ایمنی با نشان‌دادن نقص ایمونوگلبولینی و عدم وجود لنفوسیت‌های B صورت می‌گیرد. نشان داده شده است که این ناهنجاری از جهش‌هایی در تیروزین کیناز اختصاصی سلول‌های B (Btk) حاصل می‌شود که سبب ازدست‌رفتن پیام تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌های بالغ تولیدکننده آنتی‌بادی می‌گردد. شکلی نادرتر از آگاماگلوبولینمی با توارث اتوزومال مغلوب، افت چشمگیر لنفوسیت‌های گردشی در جریان خون را نشان می‌دهد و لنفوسیت‌ها در بافت لنفوئید حضور ندارند.

سندرم هایپر IgM[2] **(ازدیاد IgM)** MGIH، یک بیماری با ناهمگنی ژنتیکی (ژنتیک هتروژنی) است که همراه با افزایش IgM و همچنین معمولاً IgD می‌باشد، ولی مقادیر سایر ایمونوگلبولین‌ها کاهش می‌یابدو یا کلاً حضور ندارند. مبتلایان حساس به عفونت‌های مکرر چرک‌زا و نیز عفونت‌های فرصت طلب نظیر پنوموکیستیس[3] و کریپتواسپوریدیوم[4] هستند که این به سبب غیرطبیعی بودن سلول T اولیه می‌باشد. در شکل وابسته به X (HIGM1) ژن جهش‌یافته یک مولکول غشایی به نام لیگاند CD40 (با نام جدید TNFSF5) را بر روی سلول T فعال‌شده کد می‌کند. وقتی این ژن عملکرد نداشته باشد، تغییر کلاس ایمونوگلبولینی غیرموثر است، به‌طوری که IgM نمی‌تواند به راحتی به IgA یا IgG سوییچ کند. از این رو، سطح IgM بالا بوده و سطح IgG افت می‌کند. دست کم چهارتا از انواع دیگر شناخته شده‌اند که عبارتند از: اَشکال اتوزومال مغلوب HIGM2 (نقص CD40) و فرم HIGM3 (جهش در AICDA (سیتیدین دآمیناز القاشده در اثر فعال‌سازی)).

سندرم هایپر - IgE (HIES) این عارضه نیز هتروژن بوده و گاهی با عنوان سندرم جاب[5] نیز شناخته می‌شود و یک PID است که علائم اصلی آن اگزما مزمن، عفونت‌های مکرر استافیلوکوکی، افزایش IgE سرم و ائوزینوفیلی مشخص می‌گردد. آبسه‌ها ممکن است «سرد» باشند به عبارتی آنها فاقد گرمی مرتبط، اریتم یا حساسیت به فشار یا لمس[6] هستند. بیماران مبتلا، چهره‌ای خشن، ارایش غیرطبیعی دندانها، انعطاف پذیری بیش از حد مفاصل و شکستگی‌های استخوان دارند. HIES با توارث اتوزوم غالب ناشی از جهش در ژن STAT3 بوده و شکل اتوزوم مغلوب در اثر جهش DOCK۸ به وجود می‌آید.

نقص ایمنی متغیر متداول[7] **(CVID)** CVID به عنوان یک طبقه از «سطل زباله» شناخته می‌شود، اما شایع‌ترین گروه از نقایص سلول B را می‌سازد که با تعداد غیرطبیعی از پیش‌سازهای سلول B حامل ایمونوگلوبولین و نقص وسیع ایزوتیپ‌های ایمونوگلوبولین مشخص می‌گردد. این اختلال با حداقل ۱۲ واریته ژنتیکی معلوم، ناهمگنی زیادی را نشان می‌دهد. علائم مشابه با سایر اَشکال نقص ایمنی در هر سنی می‌باشد که شامل هایپرپلازی گره لنفی[8] نیز می‌باشد و زنان و مردان به طور مساوی مبتلا می‌شوند. نقص IgA انتخابی با ابتلای تقریباً ۱:۸۰۰ قفقازی‌ها، شناخته شده‌ترین PID است. بسیاری از افراد مبتلا هیچ مشکل خاصی از نظر سلامتی ندارند اما سایرین ممکن است عفونت‌های راجعه، ناهنجاری معدی - روده‌ای، بیماری‌های خودایمنی، آلرژی‌ها یا بدخیمی‌ها را داشته باشند. پاتوژنز، توقف تمایز سلول B است که سبب ایجاد تعدادطبیعی از پیش‌سازهای سلول B حامل IgA و در عین حال کمبود شدید پلاسما سل‌های مولد IgA می‌شود. پاسخ به ایمنی زایی با آنتی‌ژن‌های پروتئینی و پلی‌ساکاریدی، غیرطبیعی است.

1. Bruton-type agammaglobulinemia
2. Hyper-IgM syndrome
3. Pneumocystis
4. Cyptosporidium
5. Job syndrome
6. Tenderness
7. Common variable immunodeficiency
8. Nodular lymphoid huperplasia

ناهنجاری‌های ایمنی اکتسابی اختصاصی به‌واسطه سلول

شایع‌ترین ناهنجاری ارثی ایمنی اکتسابی اختصاصی به‌واسطه سلول، نقص ایمنی مرکب شدید[1] (SCID) می‌باشد.

نقص ایمنی مرکب شدید همان‌طور که از نام SCID مشخص است، همراه با افزایش حساسیت نسبت به هر دو نوع عفونت ویروسی و باکتریایی به‌دلیل نقص شدیداً غیرطبیعی ایمنی همورال و سلولار می‌باشد. عدم حضور ایمنی سلولی با واسطه‌ی سلول T در اثر نقص در تکوین سلول T برای تمام اَشکال SCID رایج است. نمود در نوزادی با عفونت‌های فرصت طلب مداوم و راجعه توسط بسیاری از ارگانیسم‌ها شامل کاندیدا آلبیکانس[2]، پنوموکیستیس کارینیی[3] و سیتومگالوویروس‌ها رخ می‌دهد. شیوع تمام انواع SCID تقریباً ۷۵۰۰۰: ۱ است. مرگ معمولاً به‌دلیل عفونت شدید دراوایل نوزادی رخ می‌دهد، مگر آن که پیوند مغزاستخوان انجام شود. SCID از نظر ژنتیکی هتروژن است و می‌تواند به‌صورت یک ناهنجاری وابسته به X یا اتوزوم مغلوب به ارث برسد. شکل وابسته به X (SCIDX1) شایع‌ترین شکل SCID در مردان است که ۶۰-۵۰% تمامی موارد را شامل شده و نشان داده شده است بیماری به دلیل جهش‌هایی در زنجیره γ گیرنده سیتوکینی برای اینترلوکین-۲ (IL2RG) رخ می‌دهد. در حدود یک سوم تا یک دوم کودکان مبتلا به SCID که توارث وابسته به X را نشان نمی‌دهند، وراثت اتوزوم مغلوب (SCID1) را دارند و اَشکال مختلف براساس این‌که سلول B - مثبت یا منفی- هستند، طبقه‌بندی می‌شوند. حضور یا عدم حضور سلول‌های NK، متغیر است.

SCID T-B+ متفاوت از SCIDX1 یا SCID وابسته به X است و این نوع SCID دارای نقص‌هایی در گیرنده پروتئین تیروزین فسفاتاز نوع C (یا CD45) می‌باشد. CD45 مهارکننده JAK است و، یک SCID دارای سلول B مثبت وجود دارد که به‌دلیل کمبود JAK3 ایجاد شده است و می‌تواند بسیار متغیر باشد-از فرم تحت‌بالینی[4] تا تهدیدکنندهٔ زندگی در ابتدای دوران کودکی دیده شده است. سایر اشکال، فرم اتوزوم مغلوب نادر SCID شامل جهش در ژن IL7R می‌باشند- IL2RG وابسته به یک گیرنده‌ی اینترلوکین- ۷ عملکردی است.

SCID T-B- دارای کمبود آنزیم آدنوزین دآمیناز است که دلیل تقریباً ۱۵% تمام موارد ابتلاء به SCID و یک سوم SCID با توارث اتوزوم مغلوب می‌باشد. طیف علائم متغیر بوده و شدیدترین حالت بروز SCID و می‌شود در نوزادان است که معمولا سبب مرگ زودرس می‌شود و ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران تأخیر در شروع علائم بالینی تا سن ۶ تا ۲۴ ماهگی هستند و درصد کمتری از بیماران، شروع دیرتر دارند که از ۴ سالگی تا سنین بزرگسالی تشخیص داده می‌شوند. این خود نشان دهنده‌ی عفونت‌های با شدت کمتر و تخریب ایمونولوژیکی تدریجی است. سیستم ایمنی از طریق انباشت محصولات تجزیه‌ای پورین تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد که برای سلول‌های T سمیت انتخابی دارند. اشکال نادر از SCID فاقد سلول B شامل RAG1/ RAG2 (ژن‌های فعال‌ساز نوترکیبی) جهش یافته می‌باشند که به طور طبیعی مسئول نوترکیبی‌های VDJ هستند که منجر به تولید زنجیره‌های ایمونوگلبولینی و گیرنده‌های سلول T بالغ می‌شوند. علاوه براین، مواردی هم به سبب جهش در ژن آرتمیس DCLRE1C DNA):پروتئین ۱c ترمیم پیوند متقاطع)رخ می‌دهند. مورد آخر به تشعشعات یونیزان حساس هستند، بالاخره اینکه اختلالات شبکه‌ای (Reticular dysgenesis)، مشکلی نادر و بسیار شدید از SCID است که با هیپرپلازی تیموسی و لنفوئیدی، فقدان عملکردهای ایمنی همورال و سلولی، لنفوپنی و آگرانولوسیتوز مادرزادی مشخص می‌گردد. این عارضه به سبب جهش در ژن آدنیلات کیناز- ۲ میتوکندریایی (AK2) رخ می‌دهد.

نقص ایمنی ثانویه یا همراه

تعدادی ناهنجاری ارثی وجود دارند که در آنها ناهنجاری‌های ایمونولوژیکی به‌عنوان یکی از خصوصیات همراه یا قسمتی از یک سندرم رخ می‌دهند.

سندرم دی‌جورج/سدلاکووا (حذف 22q 11.2)

کودکان مبتلا به **سندرم دی‌جورج**[5] /حذف ۲۲q ۱۱,۲ (حدود ۱۰ سال قبل از دی‌جورج، به‌خوبی توسط سدلاکووا[6] نیز شرح داده شد) مبتلا به بیماری‌های ویروسی عودکننده می‌شوند و ایمنی سلولی غیرطبیعی دارند که با کاهش تعداد لنفوسیت‌های T و همچنین تولید غیرطبیعی آنتی‌بادی مشخص می‌شوند. این حالت ناشی از عدم‌وجود نسبی غده تیموس است که منجر به ایجاد نقص‌هایی در ایمنی به‌واسطه سلول و تولید آنتی‌بادی وابسته به سلول T می‌گردد. معمولاً این نقص‌ها نسبتاً ملایم هستند و با افزایش سن و بلوغ سیستم ایمنی، بهبود می‌یابند. اما گاهاً نقص

1. Severe combined immunodeficiency
2. Candida albicans
3. Pneumocystis Carinii
4. Subclinical (غیرقابل‌تشخیص در معاینات بالینی)
5. Digeorge syndrome
6. Sedlackova

ایمنی به علت عدم تولید سلول‌های T بسیار شدید بوده و پیوند مغزاستخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای تشخیص تمامی بیماران شمارش کامل سلول‌های خونی همراه با تمایز افتراقی CD4، CD3 و CD8 و ایمونوگلبولین‌ها ضروری است. مقدار آنتی‌بادی‌های دیفتری و کزاز می‌تواند توانایی پاسخ‌دهی سیستم ایمنی را نشان دهد. این بیماران معمولاً چهره‌ی مشخص، بیماری قلبی مادرزادی و غده پاراتیروئید هیپوپلاستیک (تکامل نیافته یا غیر طبیعی م) می‌باشند (شکل ۷-۱۷). یافته اخیر می‌تواند در افراد مبتلا منجر به تظاهر بیماری در دوره نوزادی همراه با تتانی (کزاز) شود؛ این تتانی ناشی از مقادیر پایین کلسیم است که خود ثانویه به مقادیر پایین هورمون پاراتیروئید می‌باشد. تشخیص معمولا با میکرواری کروموزومی امکان‌پذیر است.

آتاکسی تلانژیکتازی

آتاکسی تلانژکتازی[1] یک ناهنجاری اتوزوم مغلوب است که در آن بچه‌های مبتلا در ابتدای دوران کودکی مشکلات کنترل حرکت و تعادل (آتاکسی مخچه‌ای)، عروق خونی اتساع‌یافته در صلبیه چشم، گوش‌ها و صورت (تلانژکتازی چشمی-پوستی) و حساسیت به عفونت‌های سینوسی تنفسی را نشان می‌دهند. افراد مبتلا به این ناهنجاری مقادیر سرمی پایین IgA و یک تیموس هیپوپلاستیک را در نتیجه یک نقص در پاسخ سلولی به آسیب DNA دارند. تشخیص آتاکسی تلانژیکتازی می‌تواند با مشاهده مقادیر سرمی پایین یا عدم وجود IgA و IgG و همچنین ناهنجاری‌های کروموزومی مشخص در کشت لنفوسیت‌های خون محیطی، تحت عنوان ناپایداری کروموزومی (فصل ۱۷) و/ یا آزمایش DNA مورد تأیید قرار گیرد. به‌علاوه، افراد مبتلا به آتاکسی تلانژکتازی، دارای ریسک بالای ابتلا به لوسمی یا بدخیمی‌های لنفوئیدی هستند.

سندرم ویسکوت آلدریچ (WAS)

سندرم ویسکوت آلدریچ[2] یک ناهنجاری وابسته به X مغلوب است که در آن پسران مبتلا دچار اگزما[3]، اسهال، عفونت‌های عودکننده در سینه و گوش، شمارش پایین پلاکت (ترومبوسیتوپنی) و معمولاً مقادیر پایین IgM سرمی و اختلال در عملکرد و تعداد سلول T می‌باشند. جهش‌هایی در ژن (Xp11 WAS)

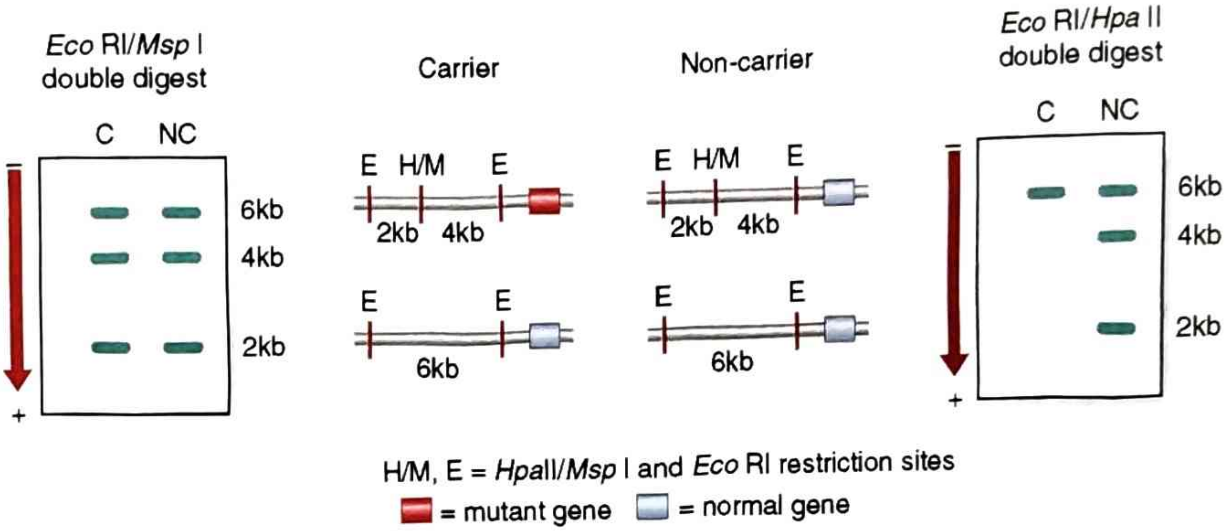
مسئول منجر به ازدست‌رفتگی پاسخ‌های سلول T سیتوتوکسیک و سلول T یاری گر برای پاسخ سلول B می‌شود که نتیجه آن اختلال در پاسخ به عفونت‌های باکتریایی است. تا پیش از فراهم‌شدن امکان پیوند مغز استخوان، اکثر پسران مبتلا در اواسط نوجوانی در اثر خونریزی یا بدخیمی سلول B فوت می‌کردند.

آزمایش‌های حامل برای نقص‌های ایمنی وابسته به X

قبل از توالی‌یابی ژن‌های مسئول سندرم ویسکوت-آلدریچ، هیپوگاماگلبولینمی نوع بروتون و SCID وابسته به X، به واسطه در دسترس بودن مارکرهای پیوسته به این ژنها، توانایی تعیین ناقلین به واسطه الگوی غیر فعالسازی کروموزوم X در لنفوسیت افراد مونث در معرض خطر ابتلا فراهم شده بود. هنگامی یک خویشاوند مؤنث فرد مذکر مبتلا به نقص ایمنی وابسته به X که به‌شکل تک‌گیر یا اسپورادیک مبتلا شده، ناقل تشخیص داده می‌شود، که بتوان از طریق نشان دادن یک الگوی غیرتصادفی غیرفعال‌سازی X (Skewed) در جمعیت لنفوسیت T آن، نشان داد که در تمامی لنفوسیت‌های T خون محیطی وی، کروموزوم x غیرفعال شده یکسان است (شکل ۹-۱۳).

افراد حامل[4] (C) و غیرحامل[5] (NC) هر دو برای یک چندشکلی جایگاه محدودکننده آنزیم‌های MspI/HpaII هتروزیگوت هستند. HpaII و MspI توالی نوکلئوتیدی یکسان را مورد شناسایی قرار می‌دهند، ولی MspI DNA دو رشته ایی را در صورت متیله‌بودن یا غیر متیله بودن برش می‌دهد، در حالی که HpaII تنها DNA غیرمتیله (یعنی تنها کروموزوم X فعال) را برش می‌دهد. در حاملین مؤنث، جهش ژن SCID بر روی کروموزوم X درون جایگاه شناسایی MspI/HpaII وجود دارد. هضم DNA لنفوسیت حاملین وغیرحاملین با آنزیم‌های MspI/EcoRI منجر به تولید قطعات DNA ۶ محدود کننده، ۴ و ۲ کیلوبازی (kb) بر روی ژل آنالیز کننده می‌شود. در حالی که، هضم DNA لنفوسیت‌های T توسط آنزیم‌های EcoRI/HpaII منجر به تولید تنها یک قطعه ۶ kb در فرد مؤنث حامل می‌شود. علت این موضوع این است که در فرد حامل تنها سلول‌های T زنده می‌مانند که ژن طبیعی بر روی کروموزوم X غیرمتیله فعال قرار دارد. لذا به‌نظر می‌رسد غیرفعال‌سازی در یک حامل به‌صورت غیرتصادفی است، هرچند اگر بخواهیم دقیق‌تر بگوییم، این بقاء جمعیت سلولی است که غیرتصادفی می‌باشد.

1. Ataxia telangiectasia
2. Wiskott-Aldrich syndrome
3. Eczema
4. Carrier
5. Non-carrier



شکل ۹-۱۳، غیرفعال سازی غیرتصادفی در لنفوسیت‌های T در حاملینی که SCID وابسته به x در آن‌ها بررسی می‌شود.

گروه‌های خونی

گروه‌های خونی انعکاسی از شاخص‌های آنتی‌ژنیک موجود بر روی گلبول‌های قرمز خون می‌باشند و یکی از اولین عرصه‌هایی بوده که شناخت بیولوژی پایه در آنها منجر به پیشرفت‌های قابل‌توجه در پزشکی بالینی شد. دانش ما در خصوص گروه‌های خونی ABO و رزوس[1] منجر به انتقال خون ایمن و جلوگیری از بیماری همولیز کننده رزوس نوزادان شده است.

گروه‌های خونی ABO

گروه‌های خونی ABO توسط لندشتاینر[2] در اوایل قرن بیستم کشف شدند. گاهی انتقال گلبول‌های قرمز خون از برخی افراد به افراد دیگر به خاطر ناسازگاری منجر به همولیز سریع می‌شد. مطالعات نشان دادند که چهار گروه خونی اصلی ABO وجود دارد: A، B، AB و O. افرادی که گروه خونی A دارند، حاوی آنتی‌ژن A در سطح گلبول‌های قرمز خون خود هستند، افراد با گروه خونی B آنتی‌ژن B را دارند، افراد با گروه خونی AB هر دو آنتی‌ژن A و B را دارند و افراد با گروه خونی O هیچکدام از آنتی ژنها را ندارند. افراد دارای گروه خونی A به‌طورطبیعی در خون خود آنتی‌بادی‌های ضد B را دارند، افرادی با گروه خونی B آنتی بادی ضد A را دارند، در حالیکه افراد با گروه خونی O هر دو آنتی بادی ضد A و B را دارند. آلل‌های لوکوس گروه خونی ABO به‌طریق هم‌غالب انتقال می‌یابند، ولی هر دو نسبت به O غالب هستند. لذا شش ژنوتیپ احتمالی وجود دارد (جدول ۴-۱۳).

افراد دارای گروه خونی AB، تولید آنتی‌بادی‌های ضد A و B نمی‌کنند، بنابراین آنها می‌توانند از افراد دارای تمامی گروه‌های خونی ABO خون دریافت کنند و به همین دلیل گیرنده‌های همگانی[3] نامیده می‌شوند. از طرف دیگر، افراد با گروه خونی O هیچکدام از آنتی‌ژن‌های A و B را در سطح گلبول‌های قرمز خود بیان نمی‌کنند و اهداکننده همگانی[4] نامیده می‌شوند. در آنتی‌سرم‌ها می‌توان دو زیرگروه خونی A، یعنی A۱ و A۲، را شناسایی کرد، ولی این موضوع دارای اهمیت عملی اندکی در انتقال خون است.

افراد دارای گروه‌های خونی A، B و AB حاوی آنزیم‌هایی با فعالیت گلیکوزیل‌ترانسفرازی هستند که گروه خونی پایه که تحت عنوان آنتی‌ژن «H» نامیده می‌شود را به آنتی‌ژن‌های اولیگوساکاریدی «A» یا «B» تغییر می‌دهند. آلل‌های مربوط به گروه‌های خونی A و B در هفت جایگزینی بازی با یکدیگر اختلاف دارند که منجر به فعالیت‌های ترانسفرازی متفاوت A و B می‌شوند، به‌طوری‌که آلل A با افزودن گروه‌های N-استیل‌گالاکتوزآمینیل و آلل B با افزودن گروه‌های D-گالاکتوز مرتبط هستند. آلل O که دارای حذف تک جفت

جدول ۴-۱۳ فنوتیپ و ژنوتیپ‌های گروه خونی ABO

RED BLOOD CELLS		REACT WITH ANTISERUM		
Phenotype	Genotype	Antibodies	Anti-A	Anti-B
O	OO	Anti-A, anti-B	–	–
A	AA, AO	Anti-B	+	–
B	BB, BO	Anti-A	–	+
AB	AB	–	+	+

1. Rhesus
2. Landsteiner
3. Universal recipients
4. Universal donors

بازی است پروتئین غیرفعالی تولید می‌کند که قادر به تولید آنتی‌ژن H نیست.

گروه خونی رزوس

سیستم گروه خونی رزوس (Rh) شامل سه مجموعه آنتی‌ژن بهم پیوسته، شامل Cc، Dd و Ee، می‌باشد. D بسیارآنتی‌ژنیک بوده و افراد، برای اهداف عملی، یا Rh مثبت (حاوی آنتی‌ژن D) و یا Rh منفی (فاقد آنتی‌ژن D) هستند.

بیماری همولیتیک رزوس نوزادان

نسبتی از زنان دارای Rh منفی، شانس بالایی برای داشتن کودکی دارند که به‌دلیل همولیز یا در داخل رحم می‌میرند و یا با کم‌خونی شدید متولد می‌شوند، مگر این که انتقال خون داخل رحمی انجام شود. علت این موضوع به این قرار است: اگر خون Rh مثبت وارد خون افراد Rh منفی شود، اکثر این افراد تولید آنتی‌بادی‌های ضد Rh می‌کنند. این نوع حساسیت از طریق تماس با مقادیر بسیار کم خون رخ می‌دهد و وقتی فرد حساس شد، تماس بعدی منجر به تولید تیترهای بسیار بالای آنتی‌بادی می‌گردد.

در مورد مادر Rh منفی که یک جنین Rh مثبت دارد، گلبول‌های قرمز خون جنین می‌توانند، وارد گردش خون مادر شوند. به این ترتیب تولید آنتی‌بادی Rh در مادر می‌تواند القاء شود. در حاملگی بعدی این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند از جفت عبور کرده و وارد گردش خون جنین شوند که به همولیز و کم خونی شدید (آنمی) می‌انجامد. این عارضه در شدیدترین حالت خود، تحت عنوان اریتروبلاستوز جنینی[1]، یا بیماری همولیتیک نوزادان نامیده می‌شود. وقتی خانمی حساس شد، خطر به مراتب بیشتری وجود دارد که در حاملگی بعدی، اگر کودک Rh مثبت باشد، شدیدتر مبتلا گردد.

برای اجتناب از حساس‌شدن یک زن Rh منفی، همیشه لازم است در هر انتقال خون بایستی از خون با سازگاری Rh استفاده شود. به‌علاوه، با تزریق آنتی‌بادی‌های Rh یا آنتی D بعد از هر زایمان که هر نوع گلبول قرمز جنینی موجود در گردش خون مادر را قبل از حساس‌نمودن مادر از بین می‌برد، می‌توان مانع حساس‌شدن مادر و بنابراین ناسازگاری Rh شد.

غربال تمامی زنان Rh منفی در طی دوران بارداری از نظر تولید آنتی‌بادی‌های Rh، مرسوم می‌باشد. علی‌رغم این اقدامات، درصدکوچکی از خانم‌ها حساس می‌شوند. در صورتی که آنتی‌بادی‌های Rh ظاهر شدند، آزمایش‌هایی انجام می‌شوند که ابتلاء جنین را مورد بررسی قرار می‌دهند. در صورتی که چنین باشد، یک تعادل ظریف بین انتخاب زایمان زودرس که با خطرات مربوط به نارسی و تعویض خون، و درمان جنین در داخل رحم به وسیله انتقال خون وجود دارد.

اساس مولکولی گروه خونی رزوس

شواهد بیوشیمیایی اخیر نشان داده‌اند که دو نوع پلی‌پپتید Rh در غشاء گلبول قرمز وجود دارد. یکی مربوط به آنتی‌ژن D است و دیگری برای آنتی‌ژن‌های مجموعه‌های C و E می‌باشد. دو ژن برای کدنمودن سیستم Rh وجود دارد: یکی برای D و d، و دیگری هم برای C و c و هم E و e. لوکوس D در اکثر افراد وجود دارد و آنتی‌ژن D اصلی موجود در افراد Rh مثبت را کد می‌کند. افراد Rh منفی از نظر یک حذف ژن D هموزیگوس هستند. بنابراین هرگز علیه d آنتی‌بادی تولید نمی‌شود!

آنالیز cDNA حاصل از رتیکولوسیت‌های افراد Rh منفی که برای dCe، dcE و dce هموزیگوس بودند، امکان شناسایی توالی‌های DNA ژنومی مسئول واریانت‌های آنتی‌ژنی مختلف در لوکوس دوم را فراهم نمود که نشان می‌دهد حاصل پردازش متناوب رونوشت mRNA هستند. پلی‌پپتید Ee یک محصول کامل از ژن CcEe است که از نظر توالی بسیار شبیه پلی‌پپتید D می‌باشد. آنتی‌ژن‌های E و e در یک جهش نقطه‌ای در اگزون ۵ با یکدیگر تفاوت دارند. درمقابل، پلی‌پپتیدهای Cc محصولات یک رونوشت کوتاه‌تر همان ژن در اثر پیرایش متناوب هستند. تفاوت بین C و c ناشی از چهار جایگزینی اسید آمینه‌ای در اگزون‌های ۱ و ۲ می‌باشد.

گروه‌های خونی دیگر

حداقل ۱۲ سیستم گروه خونی «معمول» دیگر با اهمیت بالینی در انسان، شامل دافی[2]، لویس[3]، MN و S، وجود دارد. اینها معمولاً تنها زمانی مورد توجه قرار می‌گیرند که نیاز به کراس-مچ (تعیین سازگاری) خون برای افرادی باشد که به‌دلیل انتقال خون‌های مکرر آنتی‌بادی‌های ضد هر کدام از این گروه‌های خونی را تولید کرده‌اند. تا پیش از پیدایش انگشت‌نگاری DNA (فصل ۴)، از این گروه‌های خونی برای مطالعات پیوستگی (فصل ۸) و آزمایش ابوت (فصل ۲۱) استفاده می‌شد.

1. Erythroblastosis fetalis

2. Duffy

3. Lewis

مفاهیم بنیادی

۱- سیستم ایمنی انسان را می‌توان به دو نوع اصلی، شامل ایمنی ذاتی و اکتسابی یا تطابقی اختصاصی، تقسیم نمود. هر دو نوع را دوباره می‌توان به دو نوع ایمنی «همورال» و «به‌واسطه سلول» تقسیم کرد.

۲- ایمنی همورال ذاتی شامل پروتئین‌های فاز حاد می‌باشد که سعی در به حداقل‌رساندن آسیب بافتی از طریق محدودسازی انتشار ارگانیسم‌های عفونی دارد و از طریق مسیر آلترناتیو فعال‌سازی کمپلمان منجر به یک پاسخ التهابی موضعی و جذب فاگوسیت‌ها و اپسونیزاسیون میکروارگانیسم‌ها می‌شود. کمپلمان متشکل از یک مجموعه پروتئین‌های خونی غیرفعال است که به شکل متوالی در یک آبشار فعال می‌شوند؛ این فعال‌سازی همچنین می‌تواند از طریق مسیر کلاسیک با اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن صورت گیرد.

۳- ایمنی ذاتی به‌واسطه سلول مستلزم دربرگرفتن (فاگوسیتوز) میکروارگانیسم‌ها توسط ماکروفاژها و تخریب آنها توسط گرانول‌های داخل‌سلولی است.

۴- ایمنی همورال اکتسابی اختصاصی مستلزم تولید آنتی‌بادی‌ها توسط سلول‌های B بالغ یا پلاسما سل‌ها در پاسخ به آنتی‌ژن می‌باشد. آنتی‌بادی‌ها، مولکول‌های Y شکل هستند و هر کدام متشکل از دو زنجیره سنگین (H) یکسان و دو زنجیره سبک (L) یکسان می‌باشند. مولکول‌های آنتی‌بادی دو قسمت با فعالیت‌های متفاوت دارد: دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن (Fab) یکسان و یک جایگاه برای اتصال به کمپلمان (Fc). پنج کلاس آنتی‌بادی، شامل IgG، IgE، IgD، IgA و IgM، هر کدام با یک زنجیره سنگین اختصاصی، وجود دارد. زنجیره سبک هر کلاس آنتی‌بادی می‌تواند شامل یا زنجیره‌های کاپا (κ) یا لاندا (λ) باشد.

۵- هر زنجیره سبک یا سنگین ایمونوگلبولین یک ناحیه متغیر (V) با حدود ۱۱۰ اسید آمینه در انتهای آمینو دارد. انتهای کربوکسی متشکل از یک ناحیه ثابت (C) با ۱۱۰ اسید آمینه در زنجیره κ یا λ و سه یا چهار برابر بزرگتر در زنجیره سنگین است. بیشتر تنوع توالی اسید آمینه‌ای موجود در هر دو زنجیره سبک و سنگین، در چندین ناحیه فوق متغیر کوچک وجود دارند. معتقدند که اینها نواحی اتصال به آنتی‌ژن هستند. زنجیره‌های ایمونوگلبولینی از ترکیب گروه‌های مجزای قطعات DNA تولید می‌شوند. اینها شامل یکی از قطعات DNA با تعداد متغیر می‌باشند که نواحی ثابت (C)، متغیر (V) و اتصالی (J) بین نواحی V و C را برای زنجیره‌های سبک κ و λ و همچنین برای انواع مختلفی از زنجیره‌های سنگین کد می‌کنند. زنجیره‌های سنگین همچنین حاوی یک ناحیه تنوع (D) در بین نواحی V و J می‌باشند. تعداد کل آنتی‌بادی‌های ممکنی که می‌تواند با ترکیب‌های مختلف این قطعات DNA تولید شود، مسئول تنوع آنتی‌بادی است که در انسان مشاهده می‌گردد.

۶- ایمنی اکتسابی اختصاصی به‌واسطه سلول اساساً مستلزم سلول‌های T می‌باشد که از طریق گیرنده آنتی‌ژنی سطح سلول T همراه با مولکول‌های کمپلکس سازگاری‌نسجی موجود در سطح سلول‌های عفونت‌یافته، سلول‌های T کمک‌کننده و سلول‌های T سیتوتوکسیک را برای مبارزه با عفونت‌های داخل‌سلولی به‌خدمت می‌گیرند.

۷- کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) یا سیستم آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA)، متشکل از تعدادی لوکوس با ارتباط نزدیک بر روی کروموزوم ۶ می‌باشد. آلل‌های مختلف متعددی می‌توانند در هر لوکوس وجود داشته باشند که به معنی آن است که تعداد بسیار زیاد ترکیب‌های مختلف اینها قابل تولید است. لوکوس‌های HLA در یک بلوک به‌عنوان یک هاپلوتیپ به ارث می‌رسند. هرچه آنتی‌ژن‌های HLA بین دهنده و گیرنده عضو پیوندی نزدیک‌تر باشند، احتمال بیشتری برای بقاء طولانی‌مدت هموگرافت وجود دارد. وجود برخی آنتی‌ژن‌های HLA همراه با افزایش خطر نسبی ایجاد بیماری‌های خاص می‌باشد.

۸- شناخت گروه‌های خونی ABO و رزوس سبب انتقال خون ایمن و جلوگیری از بیماری همولیتیک رزوس نوزادان شده است.

سناریو بالینی ۱

یک نوزاد ۹ ماهه با اگزمای کاملاً شدید برای یک دوره خونریزی مخاطی مورد بررسی قرار می گیرد و قبلاً در سه نوبت برای درمان عفونت های قفسه سینه و گوش نسبتاً شدید بستری شده است. در تاریخچه خانوادگی یک دایی مبتلا به اگزما در سال دوم زندگی بر اثر ذات الریه فوت کرد، اما جزئیات بیشتری در دسترس نیست. بررسی ها ترومبوسیتوپنی را نشان می دهد. چه تشخیص هایی را باید در نظر گرفت؟

سناریو بالینی ۲

یک دختر ۶ ساله در طول زندگی خود به طور مکرر دچار عفونت های تنفسی فوقانی شده است که گاهی منجر به عفونت قفسه سینه می شود و دوره نقاهت در مقایسه با گروه همسالانش طولانی تر است . او در حال تلاش برای نگه داشتن در مدرسه است، کاملا جدا از زمانی که او به دلیل عفونت های مکرر از دست داده است .

او گفتارنامشخص در بینی (nasal quality to her speech) دارد و برخی ویژگی‌های بدشکلی ملایم با گوش‌های کوچک و ساده دارد. او همچنین انگشتان کمی بلند دارد. او در دوره نوزادی سطح کلسیم پایینی داشت. محتمل‌ترین تشخیص چیست و چگونه می توان آن را تایید کرد؟ چه نظارت بالینی دیگری می توان تجویز کرد ؟

فصل ۱۴

ژنتیک سرطان

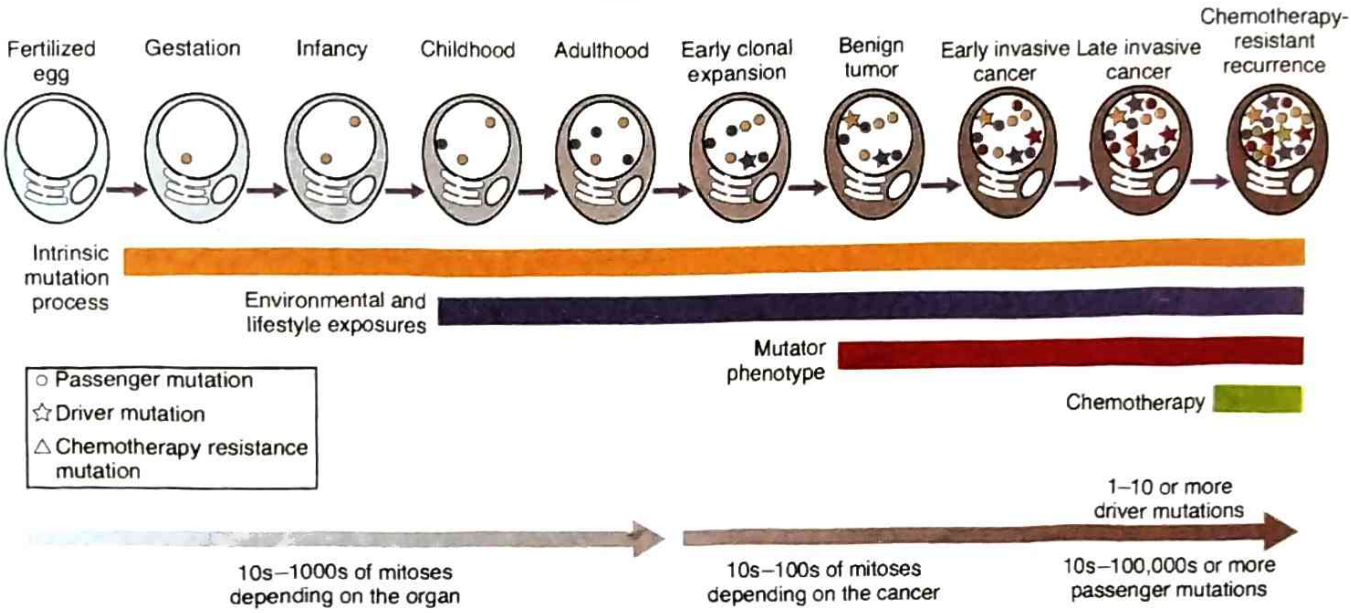
تمامی سرطان‌ها ژنتیکی هستند، ولی برخی سرطان‌ها ژنتیکی تر از بقیه هستند.

تفسیری از مزرعه حیوانات توسط GEORGE ORWELL

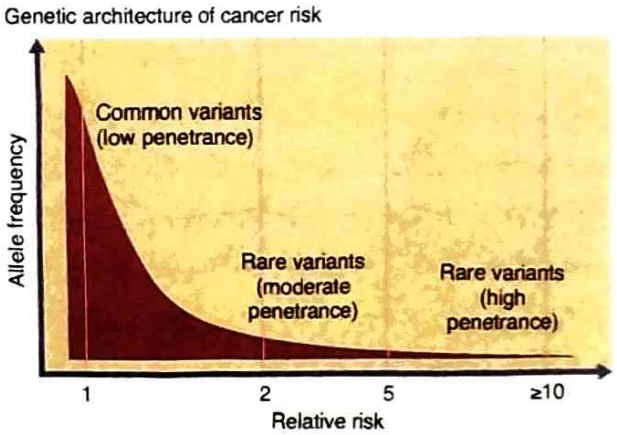
ژنتیک مولکولی و زیست شناسی سلولی درک ما را به ویژه در سال‌های اخیر با استفاده از توالی یابی نسل بعد نسبت به اساس و ماهیت تومورهای سرطانی تغییر داده است. این یک زمینه هیجان انگیز و به سرعت در حال پیشرفت است و پروژه‌هایی مانند پروژه صدهزار ژنوم حجم زیادی از اطلاعات را از طریق پیوند لایه زایا و توالی تومور در بیماران سرطانی اضافه می‌کند. این راه را برای "پزشکی شخصی "باز می‌کند و به پزشکان اجازه می‌دهد تا مدیریت سرطان را بر اساس جهش‌های سوماتیکی خاص و مسیرهایی که باعث ایجاد تومور می‌شوند، تغییر دهند. اگرچه در حال حاضر یافته‌های سوماتیکی کمی وجود دارد که به طور خاص درمان را تغییر می‌دهد (که بعداً در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرد)، بسیاری از آزمایشات بالینی در حال انجام است و تأثیر آنها بر مدیریت سرطان در آینده قطعاً بزرگ و چشم گیر است. همه سرطانها یک بیماری ژنتیکی سلولهای سوماتیک به دلیل تقسیم ناهنجار سلولی یا فقدان مرگ طبیعی برنامه ریزی شده سلولی است و فرآیندهای از شروع زندگی به عنوان تخمک بارور تا سرطان پیشرفته به صورت شماتیک در شکل ۱-۱۴ خلاصه شده است.

بخش کمی از سرطان‌های ایجاد شده که استعداد ابتلا را افزایش میدهند بدلیل جهش‌های ارثی در سلول‌های رده زایا است که همانند صفات مندلی رفتار میکنند. این موضوع با دانسته‌های پیشین ما در تضاد نیست که، در بسیاری از سرطان‌ها، عوامل محیطی از نظر سبب شناسی مهم هستند، در حالی که وراثت نقش کمتری دارد. نقش اساسی فاکتورهای محیطی در ارتباط با سرطان‌های صنعتی که از تماس طولانی مدت با مواد شیمیایی سرطان زا یا کارسینوژن‌ها بوجود می‌آیند مشخص شده است.مثال‌هایی از این سرطان‌های ایجاد شده عبارتند از سرطان پوست در افرادی که با قیر میکنند، سرطان مثانه در افرادی که با رنگ آنیلین سر و کار دارند، آنژیوسارکوم کبد در کارگران تولید کننده پلی وینیل کلراید و سرطان ریه (مزوتلیوم) در افرادی که با آزبستوز کار میکنند.

با این وجود درصد بالایی از افرادی که در تماس با این مواد بوده اند و مبتلا شده اند، احتمال دارد دارای استعداد ژنتیکی برای فعالیت کارسینوژن‌ها باشند. ارتباط بین سرطان ریه و افراد سیگاری (هم چنین چندین سرطان دیگر) حدود نیم قرن است شناخته شده است ولی اکثر افراد سیگاری دچار بدخیمی‌های مرتبط با تنباکو نمیشوند. مطالعات نشان داده است که افراد سیگاری که دارای کروموزوم‌هایی با تلومر کوتاه هستند شانس بیشتری برای ابتلا به سرطان‌های مرتبط به تنباکو دارند نسبت به افراد سیگاری با تلومر بلند یا افراد غیر سیگاری با تلومر کوتاه. در ارتباط با سرطان ریه نیز مواردی بعنوان عوامل خطر شناسایی شده‌اند که عبارتند از: تجمع خانوادگی، طیف وسیعی از جهش‌های رده زایا، پلی مورفیسم‌ها و لکوس‌های مستعد کننده. در انسان‌ها با آگاهی به این مسئله که سندرم‌های مستعد کننده‌ی نادرهم مانند سرطان‌های شایع هرچند با نسبتی پایین اما چشمگیر دارای یک ماهیت و اساس ژنتیکی(وراثتی) هستند، دلیلی بر شناخت زیست و ژنتیک سلول‌های سرطانی شده است. سرطان‌ها در نتیجه تجمع جهش‌های سوماتیکی در ژن‌های تومور ساپرسور (ژن‌های سرکوب کننده تومور)، پروتو انکوژن‌ها که بعنوان یک اصل مهم و اساسی شناخته شده است، ایجاد میشوند.ژن‌های ترمیم کننده جفت باز ناجور در DNA – دسته سوم ژنها – به این



شکل ۱-۱۴: سیر تقسیمات سلولی میتوز از تخم بارور به یک سلول منفرد در یک سرطان، که زمان بندی جهش‌های سوماتیکی بدست آمده توسط سلول سرطانی و فرآیندهای ایجاد کننده آنها را نشان می‌دهد. جهش‌ها ممکن است از طریق فرآیندهای ذاتی تقسیم سلولی و در نتیجه جهش زاها (mutagens) به دست آیند. نقص‌های ترمیم DNA ممکن است دخیل باشند، اما جهش‌های پیشبرنده (driver) باعث گسترش کلونی می‌شوند و جهش‌های گذرکننده (passenger) تأثیر کلی کمی دارند. عود بیماری پس از شیمی درمانی ممکن است در اثر جهش‌های مقاومی که قبل از درمان ایجاد شده اند، باشد.



شکل ۲-۱۴: ساختار ژنتیکی خطر ابتلا به سرطان. در اکثر سرطان‌ها، خطرات کمی برای خویشاوندان وجود دارد، زیرا پیوستگی‌های ژنتیکی با آلل‌های شایع و دارای نفوذ کم وجود دارد که در مطالعات پیوستگی گسترده ژنوم شناسایی شده اند. وقتی سرطان با جهش‌های ژنتیکی نادر و با نفوذ بالا همراه باشد، مانند جهش در ژن‌های BRCA1/BRCA2، درسرطان ارثی پستان و تخمدان، و در ژن‌های ترمیم جفت باز ناجور مرتبط با سندرم لینچ، خطر ابتلا در خویشاوندان به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.

دلیل مهم هستند که غیر فعال شدن آنها نیز می‌تواند منجر به ایجاد جهش‌هایی در ژن‌های دیگری که در روند ترمیم DNA بطور مستقیم فعالیت دارند، بشود. هم چنین در کنترل چرخه سلول و مسیرهای مرگ سلولی نیز حایز اهمیت هستند. در ارتباط با سرطان‌های انسانی، جهش‌هایی در رده زایا در حداقل ۱۰۰ ژن و جهش‌های سوماتیکی در صدها ژن دیگر شناسایی شده است. در شکل (۱۴-۲) میزان ارتباط بین خطر ابتلا به سرطان و وجود جهش‌هایی با نفوذپذیری متغیر را می‌توان به صورت گرافیکی بیان کرد. متخصصان ژنتیک بالینی معمولا در مدیریت جهش‌های ژنی نادر و بسیار نافذ نقش داشته اند، به عنوان مثال در BRCA1 و BRCA2. افزایش درک ما و توانایی آزمایش ژن‌های مرتبط با افزایش متوسط خطر ابتلا به سرطان، به عنوان مثال RAD51C در سرطان تخمدان، این نقش و پیچیدگی‌های مشاوره ژنتیک را در ژنتیک سرطان گسترش داده است.

تفاوت بین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در سرطان

تمایز بین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی ایجاد کننده سرطان‌ها، در بسیاری از موارد امکان‌پذیر و مشخص نیست. در اکثر موارد مرتبط با انسان، تشخیص قطعی فاکتورهای ژنتیکی یا محیطی وجود ندارد. شواهدی که به تمایز بین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی ایجاد کننده سرطان کمک می‌کند وجود دارد که ترکیبی از مطالعات اپیدمیولوژی، دوقلوها و خانوادگی، ارتباط بیماری‌ها و عوامل ویروسی می‌باشد که همه آنها به طور خلاصه در اینجا مورد بررسی قرار گرفته‌اند. البته امروزه در عصر جدید بطور افزاینده ایی آنالیز مولکولی یا پروفایل DNA تومور، شواهد بیشتری را ارائه می‌دهد؛ این موارد درادامه ی فصل مورد بررسی قرار می‌گیرند.

مطالعات اپیدمیولوژیک

سرطان پستان شایع ترین سرطان در بین زنان است و در کل دومین سرطان شایع است که ۱۱٫۶ درصد از تشخیص‌های جدید سرطان در سراسر جهان را در سال ۲۰۱۸ به خود اختصاص داده است. از دیرباز ثابت شده است که سوابق قاعدگی و باروری از فاکتورهای خطر بشمار می‌آیند. زنانی که بچه دار شده اند، به ویژه کسانی که چندین زایمان داشتند، در معرض خطر کمتری برای ابتلا به سرطان پستان هستند نسبت به زنانی که بچه‌ای به دنیا نیاورده اند. علاوه بر این، هرچه سن در اولین بارداری کمتر باشد و سن قاعدگی دیرتر باشد، خطر ابتلا به سرطان پستان کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد شیردهی، ورزش منظم و کاهش مصرف الکل در کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان نقش دارد. در جمعیت‌های مختلف، میزان بروز سرطان پستان تفاوت‌های زیادی دارند؛ با سن استاندارد، میزان بروز در زنان در استرالیا و نیوزلند (۹۴٫۲ در ۱۰۰۰۰۰) و اروپای غربی (۹۲٫۶ در ۱۰۰٫۰۰۰) بیشترین میزان را دارد. میزان بروز تا ۳٫۶ برابر کمتر در زنان آفریقای میانه (۲۷٫۹ در ۱۰۰۰۰۰) و جنوب آسیای مرکزی (۲۵٫۹ در ۱۰۰٫۰۰۰) مشاهده می‌شود. با وجود این‌که تمامی این تفاوت‌ها می‌توانند ناشی از تفاوت‌های ژنتیکی موجود در بین این گروه‌های جمعیتی باشند، بررسی جمعیت‌های مهاجر از منطقه‌ای با نفوذ کم به منطقه‌ای دیگر با نفوذ بالا نشان داد که با گذشت زمان خطر ایجاد سرطان پستان در جمعیت مهاجر همانند جمعیت بومی افزایش پیدا میکند که این مسئله دلیلی برای تأیید نقش مهمی که عوامل غیر ژنتیکی در ایجاد سرطان پستان به عهده دارند، می‌باشد. بخشی از این خطرهای متغیر ممکن است به سبب عوامل اپی‌ژنتیک باشد. از دیرباز مشخص شده است که افراد گروه‌های اقتصادی اجتماعی پایین‌تر در خطر ابتلا بالاتری به سرطان معده هستند.عوامل سرطان‌زای احتمالی مطرح شده شامل محرک‌های غذایی به خصوص مانند نمک و مواد نگهدارنده، یا عوامل احتمالی محیطی نظیر نیترات‌ها هستند. سرطان معده نیز از نظر میزان بروز در جمعیت‌های مختلف، تنوع نشان می‌دهد؛ به‌طوری که میزان بروز استاندارد تقریباً در شرق آسیا چهار برابر بیشتر، در مقایسه با اروپای غربی است. بررسی‌های انجام شده برروی مهاجرین نشان دادند که خطر سرطان معده برای مهاجرین، از جوامع پر خطر به جوامع کم خطر، دو تا سه نسل متوالی به اندازه‌ی جمعیت کم خطر کاهش نمی‌یابد. پیشنهاد شده است که این می‌تواند ناشی از قرار گرفتن در معرض عوامل محیطی در سنین پایین باشد. برای مثال عفونت زودهنگام با هلیکوباکتر پیلوری که سبب التهاب مزمن معده می‌شود، که با افزایش پنج تا شش برابری خطر ایجاد سرطان معده همراه می‌باشد.

مطالعات خانوادگی و دوقلویی

فراوانی ابتلاء دیگر اعضاء خانواده به یک سرطان مشخص، می‌تواند شواهد قابل توجهی بر تایید نقش ژنتیک ارائه دهد. خطر مادام العمر ابتلا به سرطان پستان برای زنی که تا ۸۰ سالگی در اروپای غربی زندگی می‌کند، در حال حاضر تقریباً ۱ به ۸ است. اگر یک خویشاوند درجه ی اول مبتلا به سرطان پستان باشد، میزان ابتلا فرد نسبت به جمعیت عمومی ۱/۵ تا ۳ برابر است. این میزان خطر با توجه به سن شروع در اعضای خانواده مبتلا متفاوت است: هرچه سن تشخیص پایین‌تر باشد، خطر ابتلاء برای خویشاوندان نزدیک بیشتر خواهد بود (جدول ۷-۱۴). میزان هم‌خوانی برای سرطان پستان در دوقلوهای مونوزیگوتی و دی‌زیگوتی پایین است. این میزان در زنان دوقلوی‌های مونوزیگوتی کمی بیشتر و ۱۷ می‌باشد، در مقایسه با زنان دوقلوی دی زیگوتی ۱۳ است. این مطالعه مطرح می‌کند که در مجموع عوامل محیطی دارای نقش بیشتری نسبت به عوامل ژنتیکی هستند. افزایش میزان هم خوانی در مطالعات انجام شده بر روی دوقلوهای مونوزیگوت و دی زیگوت در سرطان معده مشاهده نشده است.

همراهی بیماری‌ها

گروه‌های خونی از لحاظ ژنتیکی تعیین می‌شوند؛ بنابراین در سبب شناسی (اتیولوژی) بیماری همراهی یک گروه خونی خاص ومشخص با یک بیماری، نشان دهنده احتمال وجود یک نقش ژنتیکی، توصیه شده است. مطالعات متعدد انجام‌شده، یک همبستگی بین گروه خونی A و سرطان معده را نشان داده‌اند و برآورد شده است که افراد دارای گروه خونی A، یک افزایش خطر ۲۰ درصدی نسبت به جمعیت عمومی در ابتلاء به سرطان معده دارند. گروه خونی A همراه با افزایش خطر ایجاد کم‌خونی (پرنیسیوز کشنده) می‌باشد که یک همبستگی نزدیک با گاستریت (التهاب معده) مزمن نیز دارد. هرچند، به‌نظر می‌رسد کم‌خونی پرنیسیوز ارتباط مستقیمی با سرطان معده دارد. افراد مبتلا به کم‌خونی پرنیسیوز، خطر ابتلاء به سرطان معده را سه تا شش برابر افزایش می‌دهند.

عوامل ویروسی

اولین نشانه‌ای که عوامل قابل انتقال می‌توانند باعث سرطان شوند از مطالعات روی حیوانات بود؛ که توسط پیتون روس (در میان دیگران) در اوایل قرن ۲۰ اجرا شد. در طول زمان نشان داده شد که این عوامل، ویروس‌ها هستند. مطالعات بعدی نشان دادند که انواع بخصوصی از ویروس‌ها در انسان تولیدکننده تومور (تومورزا) یا انکوژنیک (سرطانزا) هستند. تعداد محدودی از DNA ویروس‌ها با نوع خاصی از تومورهای انسانی مرتبط هستند (جدول ۱-۱۴)، در حالی که انواعی از RNA ویروس‌ها یا رتروویروس‌ها در حیوانات ایجاد نئوپلازی می‌کنند.

اطلاعات ژنتیکی رتروویروسها در RNA کدگذاری می‌شود و آنها با کدگذاری آنزیمی که به نام ترانس کریپتاز معکوس شناخته می‌شود از طریق DNA تکثیر می‌شوند (فصل ۲)؛ که این آنزیم یک کپی DNA دو رشته‌ای از RNA ویروسی می‌سازد. این ترکیب واسط DNA، با ژنوم سلول میزبان ادغام می‌شود و تولید پروتئین‌های مناسب را تسهیل کرده، که منجر به بسته‌بندی مجدد ویریون‌های نسل جدید می‌شود.

رتروویروس‌هایی که به‌طورطبیعی وجود دارند، تنها حاوی سه ژن ضروری برای شروع همانندسازی هستند (شکل ۳-۱۴). با مطالعه ویروس مسئول انتقال تومور در جوجه‌ها که ویروس سارکوم راس نامیده می‌شود، ژن چهارمی شناسایی شد که سلول‌های میزبان را هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در داخل بدن موجود زنده تغییر می‌دهد. این ژن ویروسی را آنکوژن می‌نامند.

آنکوژن‌ها

آنکوژن‌ها اشکال تغییریافته ژن‌های طبیعی پروتوآنکوژن‌ها هستند که نقش کلیدی در رشد و تمایز سلول‌ها دارند. سلولهای طبیعی پستانداران حاوی توالی DNAای هستند که با آنکوژن‌های ویروسی همولوگ هستند، که پروتوآنکوژن یا آنکوژن‌های سلولی نامیده می‌شوند. هرچند گاهی پروتوآنکوژن و آنکوژن سلولی اغلب به‌جای یکدیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند، در گفتار صحیح، پروتوآنکوژن برای اشاره به ژن طبیعی است و آنکوژن سلولی یا C-ONC اشاره به یک پروتوآنکوژن جهش‌یافته دارد که همانند آنکوژن‌های ویروسی یا V-ONC، دارای خصوصیات اونکوژنیک است. امروزه حداقل ۱۰۰ آنکوژن مورد شناسایی قرار گرفته‌اند.

ارتباط بین C-ONC و V-ONC

طی دوره تکامل، آنکوژن‌های سلولی به‌شدت حفظ شده‌اند که نقش مهم آنها در تنظیم رشد سلول، حفظ پیشرفت منظم چرخه سلولی، تقسیم و تمایز سلولی را مطرح می‌کند. در بررسی‌های انجام شده مشاهده شده است که آنکوژن‌های رتروویروسی، فعالیت ترانسفرمه‌کنندگی غالب خود را طی انتقال ویروسی[1] و از طریق خطاهایی در همانندسازی ژنوم رتروویروسی به دنبال الحاق اتفاقی در داخل DNA میزبان به‌دست می‌آورند. نتیجه نهایی، یک ژن ویروسی است که از نظر عملکردی تفاوت چشمگیری با نسخه سلولی دارد اما از نظر ساختاری مشابه نسخه سلولی خود می‌باشد.

شناسایی آنکوژن‌ها

آنکوژن‌ها توسط دو نوع یافته سیتوژنتیکی درارتباط با انواع خاصی از لوسمی‌ها (سرطان خون) و تومور در انسان مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. اینها شامل موقعیت آنکوژن‌ها در نقاط شکست جابه‌جایی کروموزومی یا تکثیرآنها در کروموزوم‌های ریز دوتایی (double –minute chromosome)، یا رنگ‌آمیزی محل‌های رنگ‌پذیر یکنواخت در کروموزوم‌ها (همین فصل) می‌باشند. علاوه بر این، تعدادی از آنکوژن‌ها نیز براساس توانایی و قابلیت DNA تومور در القاء تومورها در آزمایشگاه از طریق ترانس‌فکشن DNA مورد شناسایی قرار گرفته‌اند.

شناسایی انکوژن‌ها در نقاط شکست جابه‌جایی کروموزومی

در سلول‌های بدخیم ناهنجاری‌های کروموزومی شایع می‌باشند، به‌طوری که اغلب تغییرات قابل توجهی در تعداد و ساختار کروموزوم‌ها دیده میشود. به‌نظر می‌رسد برخی کروموزوم‌ها بیشتر درگیر هستند و در ابتدا بر این باور داشتند که این تغییرات ثانویه به حالت ترانسفرمه هستند تا این‌که ایجادکننده آن باشند. این دید زمانی تغییر کرد که شواهد مطرح نمودند که تغییرات ساختاری کروموزومی که اغلب شامل جابه‌جایی‌ها (فصل ۳) می‌باشند، در داخل یا مجاور پروتوانکوژن‌ها منجر به نوآرایی‌هایی میشود. مشخص شده است که جابه‌جایی‌های کروموزومی می‌توانند منجر به تولید ژن‌های کایمر (هیبرید) جدید با عملکرد بیوشیمیایی متفاوت یا تغییر در سطح فعالیت پروتوآنکوژن‌ها بشوند. نمونه‌های بیشماری از هر دو نوع وجود دارد، که در میان آنها لوسمی میلوئید مزمن مثالی برای ژن‌های کایمر جدید و

1- Viral transduction

جدول ۱-۱۴ ویروسهای DNA دار انسانی که در سرطان زایی نقش دارند

تولی یابی به روش سنگر	نوع	تومور
پاپووا	پاپیلوما (HPV)	زگیل (کف پا و تناسلی)، سرطان‌های دستگاه تناسلی ادراری (گردن رحم، فرج، واژن و آلت تناسلی مردانه)، سرطان پوست، دهان (دهان/زبان/دهان- حلق)
هرپس	اپشتین- بار (HBV)	لنفوم بورکیت[a]، کارسینوم نازوفارنکس (بینی-حلقی)، لنفوم در بیمارانی که سیستم ایمنی آنها معیوب است.
هپادنا	هپاتیت B	کارسینوم سلول کبدی[b]
هپاسی ویروس (Hepacivirus)	هپاتیت C	کارسینوم کبدی، لنفوم غیرهوچکین
گاما هرپس ویروس ۸ (HHV 8)	KSHV [c]	سارکوما کاپوزی (Kaposi)، لنفوم (به ویژه در زمینه عفونت HIV)

a: برای سرطان زایی کامل، عوامل کمک کننده سرطان‌زا (cocarcinogens) ضروری است.
b: به عنوان مثال، آفلاتوکسین B1 در سرطان هپاتوسلولار مرتبط با هپاتیت B
c: هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی

لنفوم بورکیت مثالی برای تغییر درفعالیت‌های آنکوژن‌ها است.

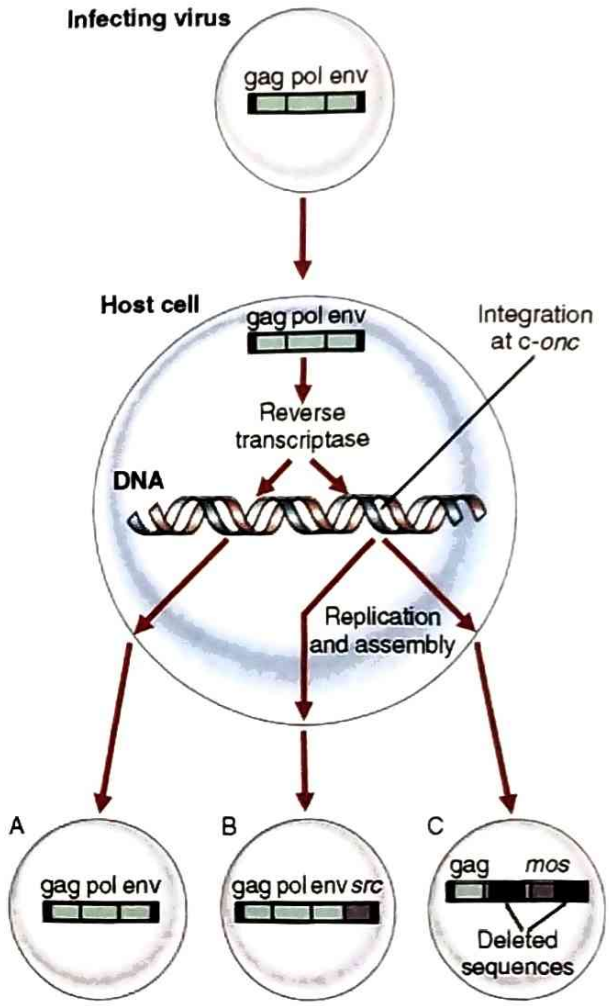
لوسمی میلوئید مزمن در سال ۱۹۶۰، محققان در فیلادلفیا اولین کسانی بودند که کروموزوم غیرطبیعی را در گلبول‌های سفید خون بیماران مبتلا به CML را گزارش دادند. این کروموزوم غیرطبیعی که کروموزوم فیلادلفیا یا Ph1 نامیده شد، اختلال اکتسابی است که در سلولهای خون یا مغز استخوان یافت می‌شود اما در بافتهای دیگر این بیماران دیده نمی‌شود. Ph1 یک کروموزوم کوچک است که هم اکنون به‌عنوان کروموزوم ۲۲ شناخته می‌شود که از بازوی بلند آن به طورمتقابل به یک بازوی بلند کروموزوم ۹ جابه‌جایی صورت گرفته است (شکل ۴-۱۴)، t (۹:۲۲)(q۱۱:q۳۴) که به این شکل نشان داده میشود. در ۹۰% افراد مبتلا به CML این نوترکیبی کروموزومی دیده می‌شود. مشخص شده است که با این جابه‌جایی، آنکوژن Abelson (ABL) سلولی از کروموزوم ۹ به درون ناحیه‌ای از کروموزوم ۲۲ به‌نام تجمع نقطه‌شکست یا BCR انتقال داده شده که منجر به تولید رونوشت کایمری مشتق از هر دو ژن c-ABL (۷۰%) و BCR می‌گردد. نتیجه بیان این ژن کایمری، پروتئین ادغامی متشکل از پروتئین BCR در انتهای آمینو و پروتئین ABL در انتهای کربوکسی می‌باشد که فعالیت را با ماهیت ترنسفورم کنندگی تغییر میدهد.

لنفوم بورکیت یک شکل غیرمعمول نئوپلازی در کودکان که در آفریقا دیده می‌شود، لنفوم است که فک را درگیر می‌کند و لنفوم بورکیت نامیده می‌شود؛ نامگذاری این لنفوم به افتخار دنیس بورکیت صورت گرفته است که یک مُروج پزشکی بود و برای اولین بار در سال ۱۹۵۸ این بیماری را توصیف کرد. آنالیز کروموزومی نشان داده است که اکثریت (۹۰%) کودکان مبتلا، دارای یک جابه‌جایی آنکوژن c-myc از بازوی بلند کروموزوم ۸ بر روی یک لوکوس زنجیره سنگین (H) ایمونوگلبولین بر روی کروموزوم ۱۴ می‌باشند. در موارد کمتر رایج، آنکوژن MYC به نواحی از کروموزوم ۲ یا ۲۲ جابه‌جا می‌شود که به‌ترتیب ژن‌هایی را برای زنجیره‌های سبک کاپا و لاندا کد می‌کنند (فصل ۱۳). در نتیجه‌ی این جابه‌جایی‌ها، MYC تحت تأثیر توالی‌های تنظیمی ژن ایمونوگلبولینی مربوطه قرار گرفته و به میزان ۱۰ برابر یا بیشتر افزایش بیان را نشان می‌دهد.

تکثیر آنکوژن

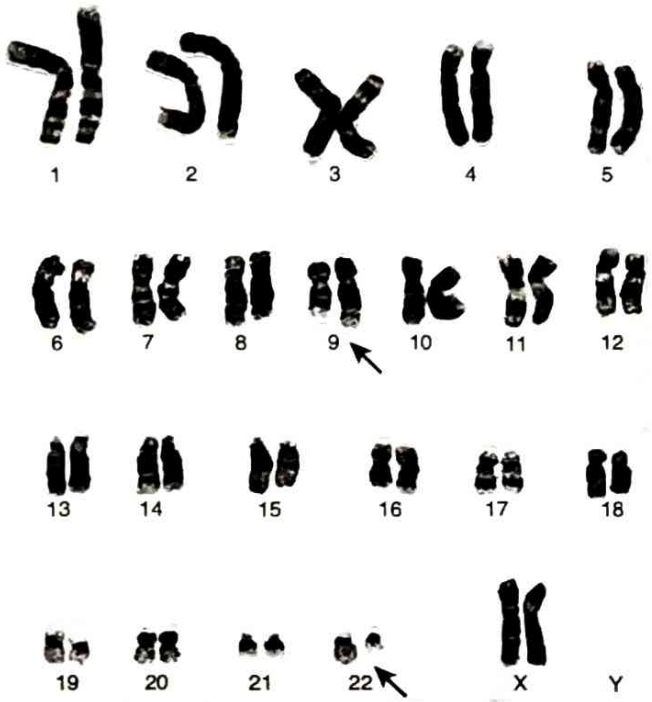
پروتوآنکوژن‌ها همچنین می‌توانند با تولید نسخه‌های متعدد ژن فعال شوند که به آن تکثیر ژن گفته می‌شود؛ هنگامی که سلول‌ها در معرض استرس‌های محیطی قرار می‌گیرند، این مکانیسم به سلول‌ها قدرت بقا میدهد. برای مثال، وقتی سلول‌های لوسمی در معرض عوامل شیمی‌درمانی متوترکسات قرار می‌گیرند، با تولید نسخه‌های متعدد ژن مربوط به دی‌هیدروفولات ردوکتاز که آنزیم هدف متوترکسات است، نسبت به دارو مقاوم می‌شوند. تکثیر ژن می‌تواند تعداد نسخه‌های آنکوژن را در هر سلول چند برابر تا چند صد برابر افزایش داده، در نتیجه مقادیر بیشتری از آنکوپروتئین مربوطه، تولید می‌شود. توالی تکثیر یافته DNA در سلول‌های توموری را می‌توان به‌واسطه وجود کروموزوم‌های اضافی کوچک به‌نام کروموزوم‌های دوتایی- ریز[1]، یا نواحی یکنواخت و یک دست رنگ پذیر شناسایی نمود. این تغییرات در حدود ۱۰% تومورها و به ویژه در مراحل پایانی فرآیند بدخیمی که شایع تراند نسبت به مراحل ابتدایی، مشاهده می‌شود.

1- Double minute chromosomes



شکل ۳-۱۴: مدلی برای کسب توانایی ترانسفورمه کنندگی در رتروویروس‌ها (A) تکثیر طبیعی رتروویروسی (B) ویروس سارکوم روس در نزدیکی یک انکوژن سلولی ادغام شده است. توانایی ترانسفورمه کنندگی این ویروس به همولوگ اکتسابی انکوژن سلولی، vsrc نسبت داده می‌شود. (C) یک ویروس ترانسفورمه کننده معیوب حامل یک انکوژن مشابه src است اما در ژنهای ساختاری معیوب است (به عنوان مثال، ویروس سارکوم مولونی مورین، که حامل mos است).

تکثیر پروتوآنکوژن‌ها یک ویژگی تومورهای خاص می‌باشد و اغلب در خانواده ژن‌های MYC دیده می‌شود. برای مثال، N-MYC در حدود ۳۰% از نوروبلاستوم‌ها تکثیر می‌یابد، ولی در موارد پیشرفته این نسبت به ۵۰% افزایش‌یافته که تکثیر ژنی می‌تواند تا ۱۰۰۰ برابرافزایش یابد. کارسینوم‌های سلول کوچک ریه انسان نیز تکثیر N-MYC، MYC و L-MYC را نشان می‌دهد. همچنین در سرطان ریه، اجزای متعدد پایین دست از مسیر پیام‌رسانی خانواده EGFR شامل CDK5، AKT1، SHC1، بیش از حد بیان می‌شوند. تکثیر ژن‌های MYC، ERB-B2 و سیکلین D1 ویژگی‌ای است که در ۲۰% کارسینوم‌های



شکل ۴-۱۴: کاریوتایپی از یک بیمار مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن که کروموزوم ۲۲ (مشخص شده با فلش) یا کروموزوم فیلادلفیا را نشان میدهد که حاوی قطعه جابجا شده از بازوی بلند یکی از کروموزوم‌های شماره ۹ می‌باشد.

پستان دیده می‌شود و ارتباط آن با تعدادی از عوامل پیش‌آگهی ثابت شده نظیر وضعیت گره لنفی، وضعیت گیرنده استروژن و پروژسترون، اندازه تومور و درجه بافت‌شناسی مطرح شده است. در حال حاضر آزمایش فعالیت آنکوژن در سرطان سینه بیش از ۲۰ ژن را پوشش می‌دهد و عود مجدد را تعیین می‌کند که در ترکیب با سن بیماران و نوع تومور می‌تواند برای پیش بینی از نظر خطر عود مورد استفاده قرار گیرد، همچنین می‌تواند برای پیش بینی مزیت شیمی درمانی در مراحل اولیه سرطان سینه یا پرتودرمانی در کارسینوم مجرا در محل، مورد استفاده قرار گیرد.

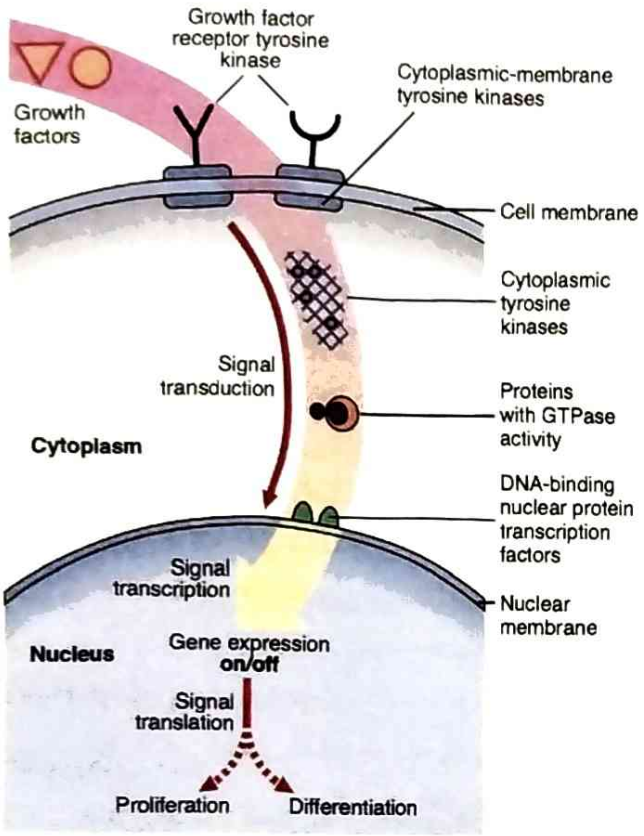
تشخیص آنکوژن‌ها از طریق مطالعات ترانس‌فکشن

توانایی DNA حاصل از یک رده سلولی کارسینوم مثانه انسان در ترانسفرم یک رده سلول فیبروبلاست موش موسوم به NIH3T3 که به این فرایند ترانس فکشن DNA گویند، سبب از بین بردن مهار تماسی سلولها در محیط کشت می‌شود و در نتیجه منجر به کشف توالی همولوگ انسانی ژن RAS ویروس سارکوم موشی هاروی بیش از چهار دهه قبل شد. خانواده ژن RAS انسانی متشکل از سه عضو با ارتباط نزدیک HRAS) ویروس سارکوم موش هاروی)، KRAS (ویروس سارکوم موش کریستن) و NRAS (آنتی‌ژن ویروسی نروبلاستوما) می‌باشد.

پروتئین‌هـــای RAS همولوگ نزدیک کپی‌های ویروســـی خود می‌باشـــند و فقط در نزدیک انتهای کربوکســـی (منطقه بســـیار متغیر پایانـــه C) با یکدیگر اختلاف دارنـــد. ژن‌های RAS چهار ایزوپروتئین کد می‌کنند که آنها واســـطه ی سیگنال‌های مربوط به بقا و پیری ســـلول می‌باشـــند. علیرغم شـــباهت‌های ژنهای RAS و ایزوپروتئین‌هـــای آنها، شـــواهدی وجـــود دارد که نقش آنها در بافت‌های مختلف متمایز اســـت. نشان داده شده است که آنکوژنیسیتی پروتوآنکوژن‌های RAS با ایجاد جهش‌های نقطه‌ای در توالی نوکلئوتیـــدی رخ می‌دهد. جهش در ژن‌های RAS جزء اولین جهش‌هایی بود که در ســـرطان‌های انسان تشخیص داده شـــد؛ و اکثر آنها جزئی از شایع‌ترین ژن‌های جهش یافته هستند. جهش‌های ژن RAS در ۲۵ از انواع سرطان‌ها شناسایی می‌شوند، که KRAS شـــایع‌ترین جهش یافته اســـت. جهش در KRAS یا NRAS در ۵۲ از سرطانهای کولورکتال (CRC) دیده می‌شوند، که دارای نقش کلیدی در پیشرفت و بقای سلول توموری می‌باشند؛ با اســـتفاده از مدل‌های حیوانی نشان می‌دهند که فقدان بیان از ژن KRAS با افزایش میزان آپوپتوز در ارتباط است. جهش RAS در CRC نـــه تنها می‌تواند ارزش پیش آگهی را افزایش دهد، زیرا به نظر می‌رســـد که جهش‌های خاصـــی از آن می‌تواند با نتایج مختلفی همراه باشـــد، و عدم وجود آنها همچنین نشـــان دهنده افزودن آنتی بادی مونوکلونال بر علیه گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی است. برای مثال، ستوکسی مب (cetuximab) برای پروتکل‌های شیمی درمانی ارزشمند است. شکل‌های نرمال و طبیعی RAS با بهبود نتایج درمان در بیماران دارای سرطان کلورکتال متاستاتیک مرتبط اســـت؛ شاید نشـــان دهنده یکی از اولین گامها در جهت دستیابی به پزشکی شخصی باشد.

به همین ترتیب، جهش‌هایـــی در BRAF که یک پروتئین ســـرین/ ترئونین کیناز کـــد می‌کند، با ســـرطان‌های مختلف از جمله لنفوم غیرهوچکین، ســـرطان کولورکتال، ملانومای بدخیم، کارسینوم تیروئید، کارسینوم ریه سلول غیرکوچک و آدنوکارسینوم ریـــه ارتبـــاط دارد. RAS و BARF هر دو اجزای کلیدی مســـیر پیام‌رســـانی RAS– MAPK هستند که بر تقسیم سلولی، تمایز و تراوش‌های سلولی تأثیرگذارند. جهش رده‌ی زایا در این ژن‌ها با نوروفیبروماتوز نوع ۱ و سندرم‌های نونان/قلبی–چهره‌ای–پوستی /کاســـتلو Noonan/Costello (cardio-faciocutaneous) مرتبـــط است که با خطرافزایشی برای ایجاد تومور همراهند.

مطالعات ترانسفکشـــن DNA همچنین منجر به شناسایی آنکوژن‌های دیگری شده اســـت که طی مطالعات رتروویروسی



شـــکل ۵-۱۴، تصویر ساده شده مراحل انتقال پیام و رونویسی از سطح سلول به داخل هسته.مسیر داخل سلولی بواسطه آبشاری که شامل یک یا چند مرحله است، سبب تقویت پیام میشود.

نشان داده نشـــده‌اند. شامل MET (کارســـینوم ارثی سلول‌های پـــاپیلاری کلیه)، TRK (ســـرطان تیروئید مدولاری خانوادگی)، MAS و RET (نئوپـــلازی آنـــدوکرینی متعدد نوع ۲) می‌باشند (جدول‌های ۴-۱۴ ۹-۱۴/ و شکل ۹-۲۷).

عملکرد آنکوژن‌ها

محصـــولات آنکوژن بـــا کنترل تکثیر و تمایز ســـلولی در فرآیندی بنام انتقال پیام درون ســـلولی نقش دارند. ســـرطان‌ها یکســـری ویژگی‌هایی در سطح سلولی دارند که همواره با فقدان عملکـــرد طبیعی محصـــولات آنکوژنی همخوانـــی دارد. انتقال پیام یک مســـیر چند مرحله‌ای پیچیده از غشـــاء سلول، از میان سیتوپلاســـم و به طرف هسته می‌باشد که مستلزم انواع مختلفی از محصـــولات پروتوآنکوژن دخیل در بازخوردهای مثبت و منفی لازم برای تکثیر و تمایز دقیق سلولی می‌باشد (شکل ۵-۱۴).

پروتو آنکوژن‌ها شـــدیداً حفظ شده‌اند، به‌طوری که در انواع وســـیعی از گونه‌های مختلف وجود دارند که خود نشان می‌دهد آنها احتمالاً فعالیت‌های بیولوژیکی اساســـی و ضروری را با تولید پروتئین‌هایی برعهده دارند. پروتوآنکوژن‌ها به ســـه طریق اصلی

در فرآیند انتقال پیام شرکت می‌کنند: (۱) از طریق فسفریلاسیون ریشه‌های سرین، ترئونین و تیروزین پروتئین‌ها به‌واسطه انتقال گروه‌های فسفات از ATP (آدنوزین تری‌فسفات)؛ این مسیر همراه با تغییر شکل فضایی، فعالیت کینازی پروتئین‌ها را فعال می‌کند و یا با ایجاد جایگاه‌های اتصال برای پروتئین‌های هدف منجر به انتقال پیام می‌گردد. (۲) GTPase بعنوان سوئیچ مولکولی حدواسط از طریق GDP–GTP وارد عمل میشود بطوری که این مولکول‌های حدواسط انتقال پیام را از تیروزین وابسته به غشا به سرین–ترئونین کینازها منتقل میکنند؛ پروتوآنکوژن‌های خانواده RAS بعنوان مثالی برای این عملکرد مطرح میشوند. (۳) از طریق پروتئین‌هایی که در داخل هسته قرار داشته پیشرفت در چرخه سلولی، همانندسازی DNA و بیان ژن‌ها را کنترل می‌کنند.

انواع اونکوژن‌ها

فاکتورهای رشد

عوامل رشد با اتصال به گیرنده‌های فاکتور رشد، سلول‌ها را تحریک به رشد می‌کند و انتقال سلول را از G0 به شروع چرخه سلولی کنترل می‌کند. آنکوژن v–SIS، که بخش فعال بیولوژیک زیر واحد B از فاکتور رشد مشتق از پلاکت را کد می‌کند، به عنوان یک عامل رشد عملکرد دارد. هنگامی که آنکوپروتئین V–SIS به کشت‌های سلولی اضافه می‌گردد، این سلول‌ها ترانسفرمه شده و همانند سلول‌های نئوپلاستیک رفتار می‌کنند؛ یعنی، سرعت رشد آنها افزایش یافته و مهار تماسی خود را ازدست می‌دهند. هنگامی که این سلول‌ها در محیط داخلی بدن موجودات زنده به موش‌های برهنه تزریق شوند، سبب تشکیل تومور خواهند شد. محصولات آنکوژنی که همولوژی با فاکتورهای رشد فیبروبلاستی (FGFs) نشان می‌دهند، شامل HST و INT-2 می‌باشند که به‌ترتیب در سرطان‌های معده و ملانوم‌های بدخیم تکثیر می‌یابند.

گیرنده‌های فاکتور رشد

بسیاری از آنکوژن‌ها، پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که گیرنده‌های فاکتور رشد را به‌وجود می‌آورند و این گیرنده‌ها دارای دُمین‌های تیروزین کینازی هستند که به سلول‌ها اجازه گذر از مکانیسم‌های کنترل طبیعی را می‌دهند. بیش از ۴۰ تیروزین کیناز مختلف مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که به دو نوع اصلی تقسیم شوند: مواردی که در داخل غشاء سلول جای می‌گیرند (گیرنده‌های فاکتور رشد تیروزین کینازی) و آنهایی که در سیتوپلاسم قرار دارند (تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای). مثال‌هایی از تیروزین کینازها شامل ERB–B است که گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) و آنکوژن مرتبط با ERB-B2 (HER2) را کد می‌کند. جهش‌ها، نوآرایی‌ها و تکثیر آنکوژن ERB-B2 منجر به فعال‌سازی مستقل به لیگاند گیرنده می‌شود که در ارتباط با سرطان‌های معده، پانکراس و تخمدان می‌باشد. جهش‌های KIT و PDGFRA بصورت جهش‌های نقطه‌ای در سندرم تومور استرومایی معده‌ای–روده‌ای ارثی و تک گیر (GIST) رخ می‌دهند. موتاسیون‌های رده زایا به تنهایی برای ایجاد سرطان کافی نمی‌باشند.

فاکتورهای انتقال پیام داخل سلولی

همانگونه که در بخش قبل ذکرشد، دو شکل انتقال سیگنال درون سلولی وجود دارد: شامل پروتئین‌هایی با فعالیت GTPAse و سرین ترئونین کینازهای سیتوپلاسمی می‌باشند. (شکل ۵–۱۴). مثال‌هایی از هر دو مورد در مسیر سیگنالینگ RAS– MAPK یافت می‌شود و جهش در ژن‌های RAS منجر به افزایش یا تداوم فعالیت GTPase شده و جهش درژن BRAF منجر به انتقال مداوم یا افزایش سیگنال محرک رشد به هسته می‌شود.

پروتئین‌های هسته‌ای متصل شونده به DNA

این پروتئین‌ها به DNA تک یا دو رشته‌ای متصل می‌شوند و در مواردی که اتصال به توالی خاص باشد در شیار بزرگ رخ میدهد. بنابراین فاکتورهای رونویسی اختصاصی و ویژه‌ای وجود دارند که بیان ژن را با فعال کردن یا سرکوب توالی‌های DNA مجاور تنظیم میکنند. جهش‌هایی در ژن‌های MYC c– در بسیاری از سرطان‌ها یافت می‌شوند و آنکوپروتئین c–MYC، بیان بسیاری از ژن‌ها را از طریق اتصال به توالی‌های افزاینده وبا به کارگیری هیستون استیل‌ترانسفرازها فعال می‌کند؛ همچنین در کنترل همانندسازی DNA نقش مستقیمی دارد و بیان بیش از حد آن منجربه تکثیر پایدار سلولی می‌گردد.

فاکتورهای چرخه سلولی و اپوپتوز

تنظیم غیرطبیعی چرخه‌ی سلولی (فصل ۳) برای مثال در G1 و هنگامی که یک سلول متعهد به سنتز DNA در فاز S می‌شود، یا در G2 هنگامی که سلول برای تقسیم سلولی در فاز M (میتوز) متعهد میشود، می‌تواند به واسطه فاکتورهای رشد، گیرنده‌های فاکتور رشد، GTPaseها یا پروتئین‌های هسته‌ای و یا فقدان فاکتورهای مهارکننده، و در نتیجه فعال‌سازی کینازهای

وابسته به سیکلین، نظیر سیکلین D1 رشد سلولی کنترل‌نشده سلول رخ دهد از طرفی، فقدان فاکتورهایی که منجر به مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده طبیعی یا آپوپتوز می‌شوند، می‌توانند منجر به افزایش بقای سلول گردند که مکانیسمی برای پیشرفت برخی تومورها محسوب میشود. فعال‌سازی آنکوژن BCL-2 به دلیل نوآرایی‌های کروموزومی همراه با مهار آپوپتوز، منجر به ایجاد انواع خاصی از لنفوم‌ها می‌شود.

انتقال پیام و فاکوماتوز

فاکوماتوز از واژه یونانی فاکوز، به معنی «عدسی» (در این مبحث «شیء عدسی-شکل» مد نظر است) مشتق شده است و در اصل به سه بیماری که همراه با ضایعات خوش‌خیم پراکنده بود اطلاق می‌شد، شامل نوروفیبروماتوز، توبروز اسکلروزیس و بیماری ون هیپل-لیندا. بیماری‌های دیگری مانند سندرم کارسینوم سلول پایه نووئید (گورلین)، بیماری کاودن، پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی، سندرم پوتز-جگر و پولیپوز جوانان به این فهرست اضافه شده‌اند. ژن‌های دخیل در تمامی این بیماری‌ها شناخته‌شده هستند و به‌طورطبیعی در انتقال پیام داخل‌سلولی فعالند و محصولات پروتئینی آنها، سرکوب کننده‌های تومور می‌باشند.

ژن‌های سرکوبگر تومور

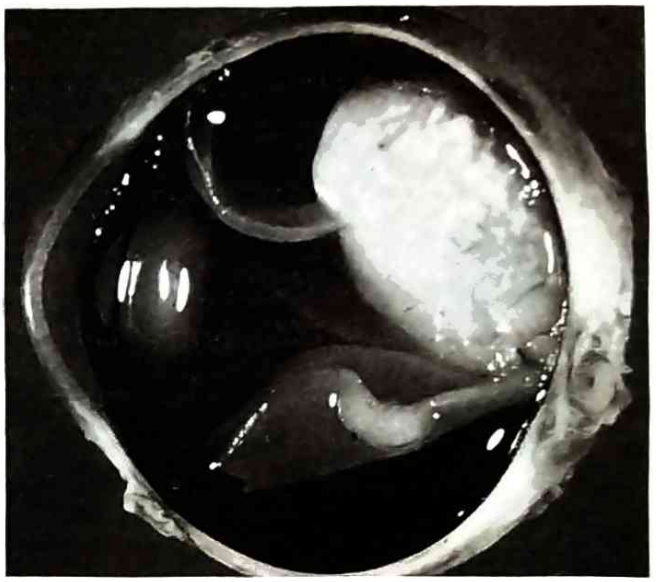
مطالعه سرطان‌های ارثی در انسان وجود ژن‌های سرکوبگر تومور را آشکار نموده که بزرگترین گروه از ژن‌های سرطان‌های ارثی را تشکیل می‌دهند. مطالعات انجام‌شده در دهه ۱۹۶۰ مشخص کرد که ادغام سلول‌های بدخیم با سلول‌های طبیعی در محیط کشت، منجر به سرکوب فنوتیپ بدخیم در سلول‌های هیبرید می‌شود. رخداد مجدد فنوتیپ بدخیم به همراه حذف کروموزوم‌های ویژه‌ای از سلول‌های هیبریدی، وجود ژن(های) دارای فعالیت سرکوب کنندگی تومور را در سلول‌های طبیعی مطرح نمود که در صورت حذف یا غیرفعال‌شدن، می‌توانند منجر به بدخیمی شده و همانند یک صفت مغلوب رفتار می‌کنند. تومور چشمی (رتینوبلاستوما) نمونه‌ای برای شناخت ما از بیولوژی ژن‌های سرکوبگر تومور می‌باشد. با این حال، مهم است که درک کنیم که یک جهش رده‌زایا در ژن سرکوبگر تومور (همانند یک آنکوژن) به تنهایی سبب تحریک سرطان‌زایی نمی‌گردد؛ جهش‌های سوماتیکی بعدی در یک یا چند لکوس ضروری هستند و ممکن است فاکتورهای محیطی نظیر تشعشع‌های یونیزان، نقش قابل‌توجهی را در این فرآیند داشته باشند. بیش از ۲۰ ژن سرکوبگر تومور مورد شناسایی قرار گرفته‌اند.

رتینوبلاستوما

یک سرطان دوران کودکی نسبتاً نادر و شدیداً بدخیم است که در سلول‌های شبکیه چشم و معمولاً قبل از ۵ سالگی رخ می‌دهد (شکل ۶-۱۴). در صورت تشخیص و درمان در مراحل ابتدایی، همراه با نتایج مطلوب طولانی مدت می‌باشد. رتینوبلاستوما می‌تواند به شکل تک‌گیر (Sporadic) تحت عنوان شکل «غیرارثی»، یا به شکل خانوادگی تحت عنوان «ارثی» با وراثت اتوزومال غالب، رخ دهد. موارد غیرارثی معمولاً فقط در یک چشم دیده می‌شوند، در حالی‌که موارد ارثی می‌توانند یک‌طرفه باشند، اما بیشتر دوطرفه بوده یا در بیش از یک جایگاه در یک چشم (یعنی، چندکانونی) رخ می‌دهند. شکل ارثی (خانوادگی) در مقایسه با شکل غیرارثی یا تک‌گیر، در سنین پایین‌تری رخ می‌دهد.

فرضیه دو ضربه‌ای

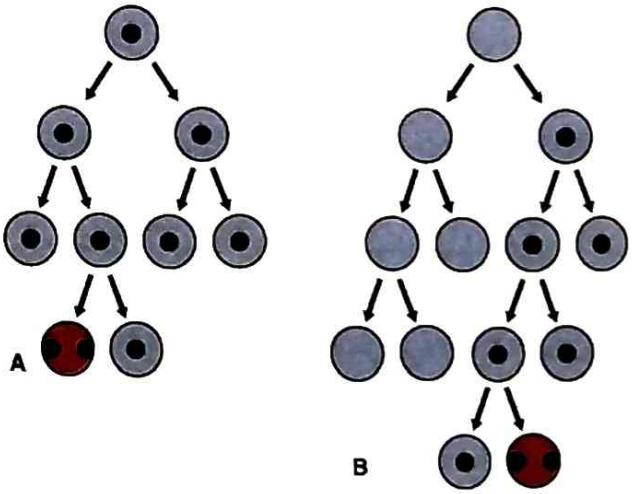
در سال ۱۹۷۱، نادسون (kundson) یک مطالعه اپیدمیولوژیکی را با تعداد زیادی ازموارد هر دو نوع رتینوبلاستوما انجام داد و فرضیه «دو ضربه‌ای» را برای شرح رخداد این تومور نادر در بیماران با سابقه و بدون سابقه خانوادگی مثبت، پیشنهاد نمود. وی مطرح کرد که افراد مبتلا با سابقه خانوادگی مثبت یک ژن غیرعملکردی را به ارث برده‌اند که در تمامی سلول‌های بدن فرد وجود دارد که به آن جهش رده‌زایا گفته می‌شود؛ دومین ژن در همان لوکوس در سلول شبکیه به شکل سوماتیکی غیرفعال می‌شود (شکل ۷-۱۴ A). در تعداد زیادی از سلول‌های شبکیه، رخداد دومین جهش محتمل می‌باشد که الگوی وراثتی اتوزومال غالب را توضیح می‌دهد. این موضوع همچنین شرح می‌دهد که تومورهای رتینوبلاستومای ارثی، اغلب دوطرفه و چندکانونی هستند. برعکس، در شکل غیرارثی یا تک‌گیر، دو جهش سوماتیکی غیرفعال‌کننده لازم خواهد بود تا بطور مستقل در یک سلول شبکیه رخ دهند (شکل ۷-۱۴ B) که احتمال بسیار کمتری برای رخداد آن وجود دارد و نشان دهنده این موضوع است که تومورهای موجود در این بیماران اغلب یک‌طرفه و تک کانونی هستند و معمولاً در سنین بالاتری نسبت به شکل ارثی رخ می‌دهند. لذا با وجود این که شکل ارثی رتینوبلاستوما از یک الگوی اتوزومال غالب پیروی می‌کند، در سطح مولکولی مغلوب



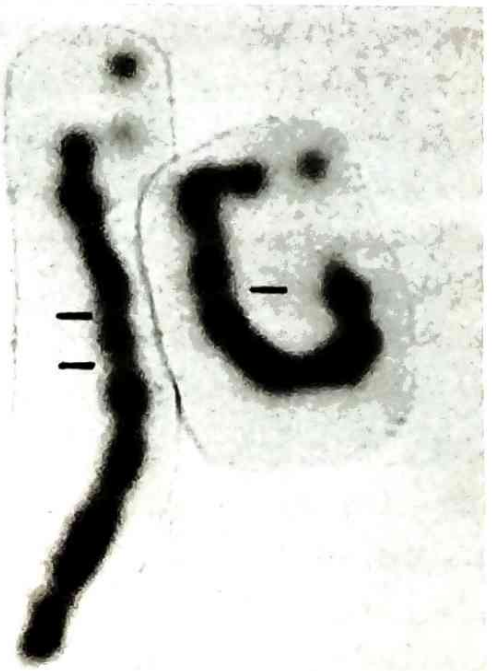
شکل ۶-۱۴، برشی از یک چشم که رتینوبلاستوما در داخل یک چشم را نشان می‌دهد.

می‌باشد، زیرا تومور تنها پس از از بین رفتن هر دو آلل ایجاد می‌شود.

حدود ۵% کودکان مبتلا به رتینوبلاستوما، دچار ناهنجاری‌های فیزیکی دیگری همراه با مشکلاتی در نموو تکوین خود هستند. آنالیز دقیق سیتوژنتیکی این کودکان نشان داده است که برخی از آنها دارای یک حذف بینابینی در یکی از



شکل ۷-۱۴، رتینوبلاستوما و فرضیه "دو ضربه ای" نادسون. همه سلول‌ها در شکل ارثی A، دارای یک نسخه جهش یافته از ژن RB1 می‌باشند یعنی جهش در رده زایا دارند. در شکل غیر ارثی B، جهش در RB1 به شکل یک حادثه سوماتیکی پس زیگوتی (رخداد سوماتیکی) در مراحل اولیه تکوین ایجاد میشود. تومور رتینوبلاستوما تنها زمانی ایجاد می‌شود که هر دوآلل ژن RB1 جهش یافته باشند (بعد ازموتاسیون سوماتیکی دیگر) که با احتمال بیشتری در سنین پایین‌تر در شکل ارثی نسبت به غیر ارثی صورت میگیرد. همچنین احتمال ایجاد تومورهای دو طرفه و چند کانونی بیشتر است.



شکل ۸-۱۴، دو همولوگ کروموزوم ۱۳ در یک بیمار مبتلا به Rb. یک حذف بینابینی در ۱۳q۱۴ در همولوگ سمت راست را نشان می‌دهند.

جفت کروموزوم‌های ۱۳ (۱۳q) هستند. این نواحی حذف‌شده، "کوچکترین ناحیه همپوشان" را در ۱۳q۱۴ مشخص ساخت (شکل ۸-۱۴). پیشهاد شد که این می‌تواند لوکوس درگیر در شکل خانوادگی اتوزومال غالب رتینوبلاستوما نیز باشد که توسط مطالعات پیوستگی مورد تایید قرار گرفت.

فقدان هتروزیگوزسیتی

با مقایسه‌ی توالی‌های DNA در خون محیطی و تومور Rb در کودکان مبتلا به رتینوبلاستومای ارثی، نشان داد که آنها یک آلل را در لوکوس Rb در تومور از دست داده‌اند که به آن فقدان هتروزیگوزسیتی (LOH) گفته می‌شود. مثالی از این حالت در (شکل ۹-۱۴ A) نشان شده است که در آن مادر ژن Rb را همراه با آلل ۲، در یک لوکوس مارکر با پیوستگی نزدیک انتقال داده است. پدر برای آلل ۱ در همین لوکوس، هموزیگوت است که نتیجه آن، این است که کودک در این لوکوس هتروزیگوت را نشان می‌دهد. اما آنالیز بافت توموری، هموزیگوزسیتی را برای آلل ۲ بطور آشکار نشان می‌دهد که بدلیل فقدان آلل ۱ مشتق از پدر (یعنی LOH درنمونه توموری) مشاهده می‌شود. این LOH موافق با فرضیه «دو-ضربه» نادسون است.

LOH می‌تواند توسط چندین مکانیسم رخ دهد که ازجمله آنها حذف یک کروموزوم از طریق عدم‌تفکیک میتوزی، عدم

تفکیک و همانندسازی مجدد، نوترکیبی میتوزی (که منجر به هموزیگوسیتی آلل جهش‌یافته می‌گردد)، تبدیل ژنی، حذف ژنی و یک جهش نقطه‌ای می‌باشد (شکل ۹-۱۴ ب). مشاهده نوآرایی‌های سیتوژنتیکی مشابه در سایر بدخیمی‌ها منجر به مشخص شدن LOH در تعدادی از سرطان‌های دیگر شد (جدول ۲-۱۴).

عملکرد ژن‌های سرکوبگر تومور

در Rb، عدم وجود محصول ژن در حالت هموزیگوت منجر به تشکیل تومور می‌شود؛ نشان دهنده این است که عملکرد طبیعی ژن‌های سرکوبگر تومور[1] مهار تکثیر نامناسب سلولی است. با شناسایی افراد مبتلا به شکل ارثی رتینوبلاستوما که خطر افزایش‌یافته تولید بدخیمی‌های ثانویه جدید، شامل استئوسارکوم، فیبروسارکوم و کندروسارکوم، را در سال‌های بعدی عمر خود دارند، حمایت بیشتری از ژن RB1 به‌عنوان یک ژن سرکوبگر تومور حاصل شد.

ژن *RB1* / پروتئین *105Rb*

ژن RB1 یک رونوشت ۴/۷ کیلوبازی (kb) را ایجاد می‌کند که خود کدکننده یک پروتئین هسته‌ای به‌نام p105-Rb است؛ این پروتئین متصل شونده به DNA است و در تنظیم چرخه سلولی نقش دارد. این پروتئین که تحت تنظیم آنکوژن قرار دارد کمپلکسی بنام مهارکننده‌ی E2F (فاکتور رونویسی) تولید می‌کند؛ این کمپلکس با توانایی E2F در فعال‌سازی رونویسی برخی پروتئین‌های کلیدی مورد نیاز برای سنتز DNA تداخل می‌کند. هنگامی که p105-Rb در حالت هیپرفسفریله می‌باشد، با E2F تعامل نداشته و این کمپلکس به راحتی شکل می‌گیرد، امکان پیشرفت چرخه سلولی به فاز S فراهم می‌گردد (فصل ۳). در حضور p105-Rb غیرطبیعی (جهش یافته)، سلول‌های رتینوبلاست قادر به تمایز طبیعی نیستند. این یافته‌ها دیدگاه‌هایی را در مورد مکانیسم‌های تعاملی بین آنکوژن‌ها، ژن‌های سرکوبگر تومور و چرخه‌ی سلولی در بیولوژی سرطان فراهم نمودند.

TP53

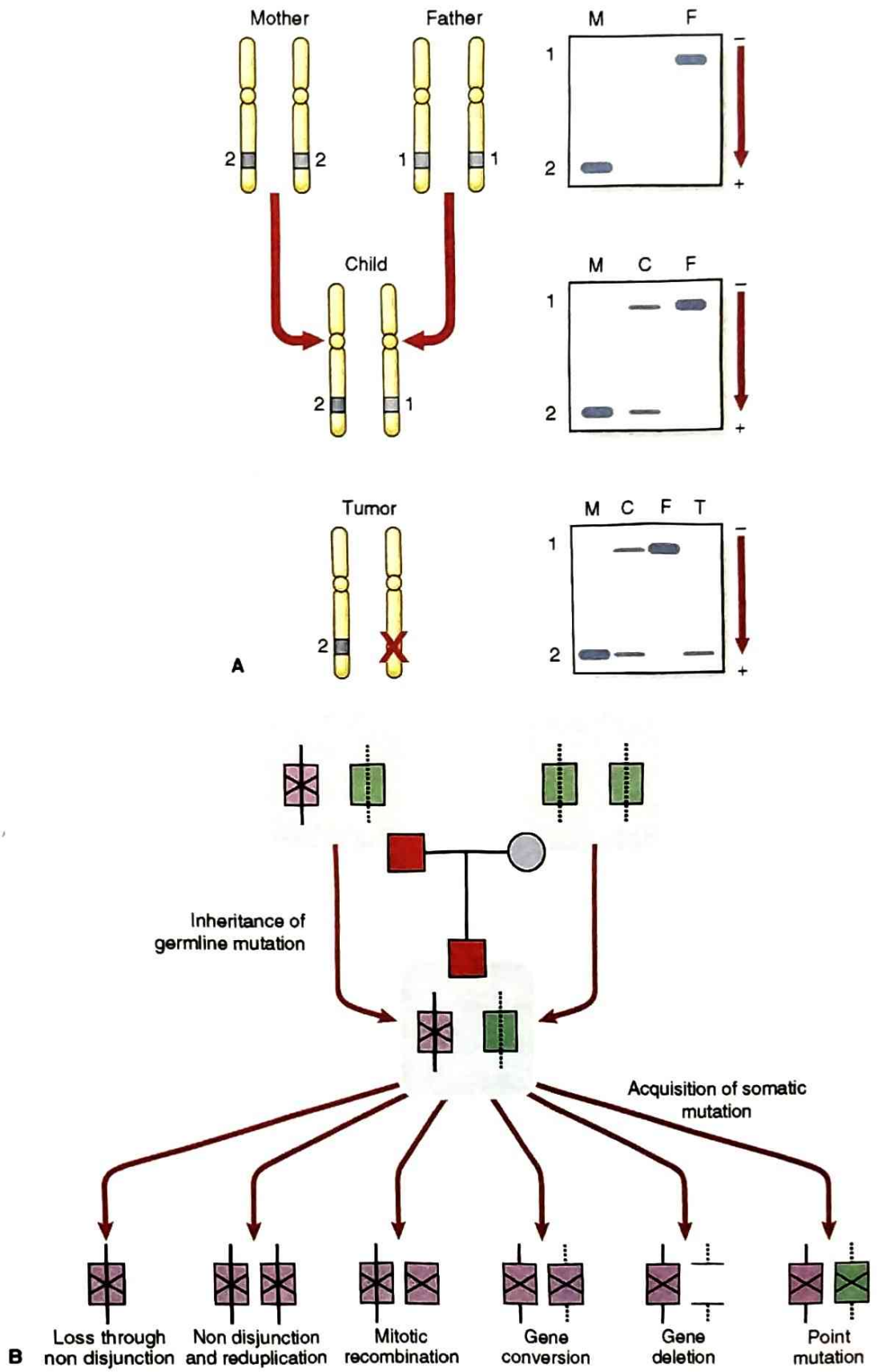
پروتئین p53 برای اولین بار به‌عنوان یک پروتئین سلول میزبان که متصل به آنتی‌ژن T بود مورد شناسایی قرار گرفت؛ این آنکوژن ترانسفرمه‌کننده غالب DNA ویروس توموری SV40 می‌باشد. بعد از آن که ژن p53 موشی کلون شد، نشان‌داده‌شد که می‌تواند با RAS فعال‌شده همکاری نموده و به‌عنوان یک آنکوژن سبب ترانسفورماسیون سلول‌های جوندگان در آزمایشگاه شود، حتی اگر که این سلول‌های جوندگان، p53 نوع وحشی یا طبیعی را کد نمایند. سپس به دفعات، غیرفعال‌سازی p53 در سلول‌های اریترولوسمی القاءشده توسط ویروس موشی فرند مشاهده شد که منجر به این پیشنهاد گردید که ژن Tp53 در حقیقت یک ژن سرکوبگر تومور است.

ژن TP53 بیشترین میزان جهش (شایعترین ژن جهش یافته) را در تمامی ژن‌های سرطانی شناخته‌شده در انسان نشان می‌دهد. جهش‌های سوماتیکی در حدود ۲۳ درصد از سرطان‌های پستان که وجود آن نشانه‌ای برای پیش آگهی ضعیف می‌باشد، در ۴۳ درصد از سرطان‌های کلورکتال و تا ۳۹ درصد از سرطان‌های مربوط به دستگاه تناسلی زنانه دیده می‌شوند. جهش‌های TP53 با وجود این که در کدون‌های مختلف رخ می‌دهند، در نواحی به‌شدت حفظ شده در اگزون‌های ۵ تا ۸ تجمع می‌یابند. این موضوع برخلاف جهش‌های TP53 در کارسینومای سلول‌کبدی است که جهش در «نقطه داغ[2]» در کدون ۲۴۹ رخ می‌دهد. تغییر باز در این کدون جهش‌یافته، معمولاً G به T، می‌تواند در نتیجه یک تعامل با ماده سرطان‌زای(carcinogen) آفلاتوکسین B1 که در چین و آفریقای جنوبی با سرطان کبد ارتباط دارد یا در اثر ویروس هپاتیت B، که بعنوان یک فاکتور خطر در هپاتوما می‌باشد ایجاد شود. جالب است که آفلاتوکسین B1، (به‌عنوان یک آفلاتوکسین آلوده کننده مواد غذایی) موجود در مواد غذایی رایج در این مناطق، یک ماده جهش‌زا در بسیاری از گونه‌های جانوری است که سبب جایگزینی‌های G به T در آزمایش‌های جهش‌زایی می‌شود. سرطان‌ها اغلب کاهش میزان مرگ سلولی ناشی از آپوپتوز را دارند و فعال کننده اصلی آپوپتوز TP53 است و از این رو p53 به عنوان «نگهبان ژنوم» معروف است. پروتئین p53 یک کمپلکس چند زیرواحدی (مولتیمر) است و بعنوان نقطه وارسی[3] (ناحیه کنترلی) چرخه سلولی در G1 قبل از S با سایر عوامل دیگری نظیر سیکلین‌ها و p21 تعامل کرده، و از همانندسازی DNA آسیب دیده ناشی از استهلاک طبیعی سلولی (در اثر سایش و پارگی) ایجاد شده، جلوگیری می‌کند. منومرهای جهش‌یافته پروتئین p53 پایدارتر از پروتئین‌های p53 طبیعی هستند و می‌توانند کمپلکس‌هایی با TP53 طبیعی ایجاد نموده و به شکل غالب منفی سبب غیرفعال‌سازی آن شوند.

1- Tumor Suppressor

2- Hotspot

3- Checkpoint



شکل ۹-۱۴، A: نمایش دیاگراماتیک از فقدان هتروزیگوسیتی (LOH) در هنگام ایجاد یک تومور. مادر (M) و پدر (F) که هر دو برای آلل‌های مختلفی در لکوس یکسان، به ترتیب ۲-۲ و ۱-۱، هموزیگوت می‌باشند. لذا فرزند (C) هتروزیگوت پایدار ۲-۱ خواهد بود. در صورتی که آنالیز DNA تومور درآن لکوس تنها یک آلل ۲ را نشان دهد، با رخداد LOH سازگار است. B: نمایش دیاگراماتیک مکانیسم‌های عامل "ضربه دوم" که منجر به توسعه و ایجاد رتینوبلاستوما می‌گردد.

جدول ۲-۱۴ سندرم‌ها و سرطان‌هایی که از دست رفتگی هتروزیگوسیتی و موقعیت کروموزومی آنها را نشان می‌دهد

سندرم یا سرطان	موقعیت کروموزومی
رتینوبلاستوما	13q14
استئوسارکوما	13q , 17p
تومور ویلمز	11p13 , 11p15 , 16q
کارسینومای کلیه	3p25 , 17p13
بیماری ون هیپل-لیندا	3p25
کارسینومای مثانه	9q21 , 11p15 , 17p13
کارسینومای ریه	3p , 13q14 , 17p
کارسینومای پستان	11p15 , 11q , 13q12 , 13q14 , 17p13 , 17q21
رابدومیوسارکوما	11p15 , 17p13
هپاتوبلاستوما	5q , 11p15
سرطان معده	1p , 5q , 7q , 11p , 13q , 17p , 18p
پولیپوز آدنوماتوز ارثی	5q21
کارسینومای کلورکتال	1p , 5q21 , 8p , 17p13 , 18q21
نوروفیبروماتوز ۱ (NF1، ون رکلین هاوزن)	17q
نوروفیبروماتوز ۲ (NF2)	22q
مننژیوما	22q
نئوپلازی اندوکرین چندگانه ۱ (MEN1)	11q
ملانوما	9p21 , 17p
تخمدان	11q25 , 16q , 17q
پانکراس	9p21 , 13q14 , 17p13
سرطان پروستات	1p36 , 7q , 8p , 10q , 13q , 16q

سندرم لی-فرامنی

از آنجایی که به‌نظر می‌رسد جهش‌های TP53 یک رخداد معمول در ایجاد بسیاری از سرطان‌ها باشند، یک جهش ارثی یا رده زایا TP53 می‌تواند نتایج جدی را به‌دنبال داشته باشد؛ در حقیقت باعث ایجاد سندرم لی-فرامنی میشود. اعضاء خانواده‌های مبتلا به این سندرم نادر که به‌صورت صفت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد، شدیداً مستعد ابتلاء به انواع مختلفی از بدخیمی‌ها در سنین پائین‌تر هستند. این بدخیمی‌ها شامل سارکوماها، کارسینومای آدرنال، سرطان پستان، تومورهای مغزی و لوسمی می‌باشند. این یک بیماری بسیار نافذ است که خطر سرطان را برای سنین ۳۰ سال، ۵۰ درصد و برای سنین ۶۰ سال، ۹۰ درصد تخمین می‌زنند. بیش ازصدها جهش در این ژن گزارش شده است. معمولا جهش‌های بدمعنی (missense)، اگرچه ۸ جهش نقطه‌ای خاص شناخته شده است که در مجموع حدود ۲۸ درصد از جهش‌های بیماری زا را تشکیل می‌دهند. جهش R337H بدلیل اثر بنیانگذار یا مؤسس در جمعیت برزیلی‌ها و شیوع بالای سرطان‌های قشر غده فوق کلیه (adrenocortical) در کودکان قابل توجه است.

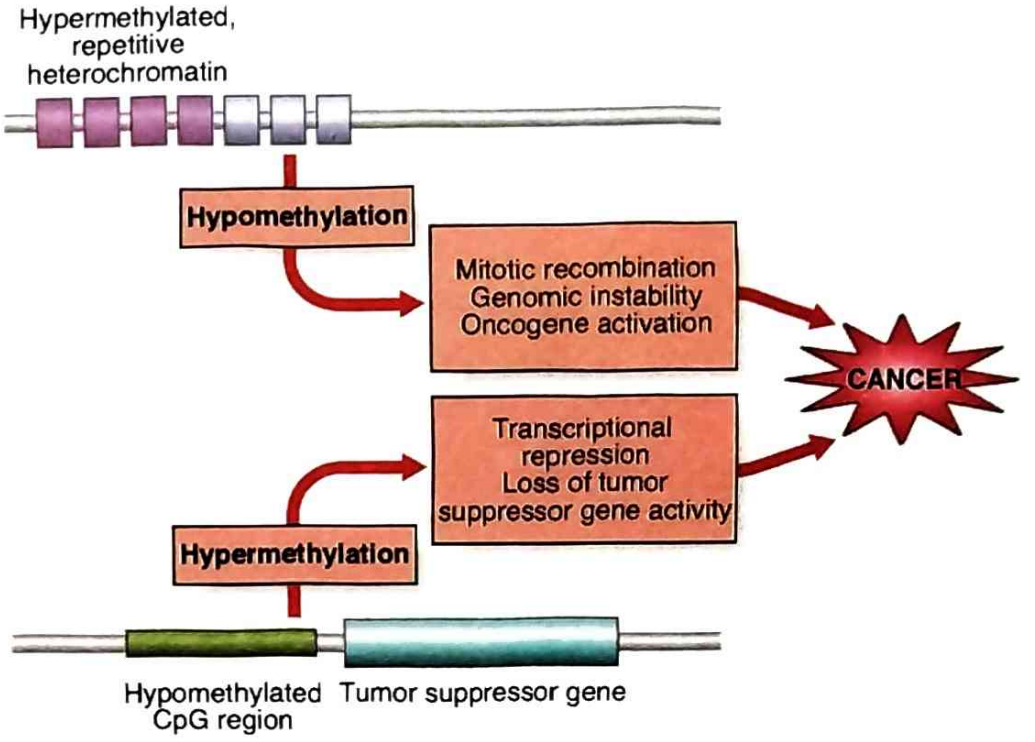
اپی‌ژنتیک و سرطان

در این بخش بیشتر به بررسی سندرم‌های سرطان خانوادگی پرداخته می‌شود که از وراثت مندلی پیروی می‌کنند که خود با جهش‌هایی در ژن‌های مختص بیماری مشخص می‌شوند. هرچند هیچ بحثی پیرامون ژنتیک سرطان بدون توجه به مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک کامل نمی‌باشد. همان‌طور که در فصل ۹ مورد بحث قرار گرفت، اپی‌ژنتیک اشاره به تغییرات وراثتی در بیان ژن دارد که ناشی از تفاوت‌ها در کد ژنتیکی نمی‌باشد. چنین بیان ژنی از طریق تقسیمات سلولی، هم در میتوز و هم در میوز، به شکل پایدار می‌تواند منتقل شود. در سرطان، هم‌اکنون مطالب زیادی در مورد تغییرات وضعیت متیلاسیون ژنوم، هم هیپومتیلاسیون[1] و هم هیپرمتیلاسیون[2] بدست آمده است؛ همچنین دراین قسمت به طول تلومر و سرطان نیز می‌پردازیم.

متیلاسیون DNA و نقش‌گذاری ژنومی

متیلاسیون DNA یک پدیده اپی‌ژنتیکی است (فصل ۹) و مکانیسم مسئول غیرفعال‌سازی کروموزوم X (فصل ۹) و نقش اثرگذاری ژنومیک[3] (فصل ۷) می‌باشد. متیلاسیون DNA دارای اثر خاموش‌سازی بیان ژن و حفظ پایداری ژنوم، به‌خصوص در نواحی که حاوی میزان زیادی DNA تکراری (هتروکروماتین) می‌باشد که در غیر این صورت ممکن است اشتباهاً در فرآیندهای نوترکیبی درگیر شده و منجر به تنظیم تغییر بیان ژن‌های مجاور گردد. ارتباط این موضوع با سرطان در سال ۱۹۸۳ مشخص گردید، یعنی زمانی که مطالعات نشان دادند ژنوم سلول‌های سرطانی در مقایسه با ژنوم سلول‌های طبیعی، در داخل DNA تکراری، هیپومتیله هستند. این فقدان نقش‌گذاری (LOI)[4] ممکن

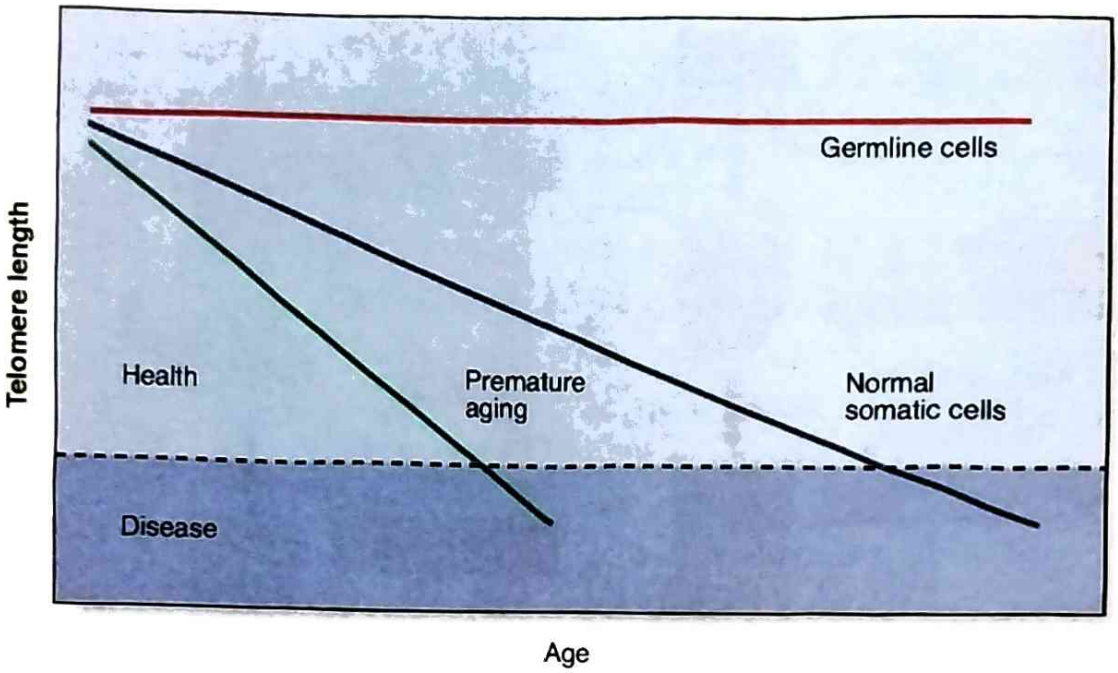
1- Hypomethylation
2- Hypermethylation
3- Genomic imprinting
4- Loss of imprinting



شکل ۱۰-۱۴: متیلاسیون DNA و سرطان. طرح بالا ناحیه‌ای از توالی DNA تکراری (هتروکروماتین) هایپرمتیله را نشان می‌دهد. هنگامی که این توالی نشـــان گذاری الگوی متیلاســـیون خود را از دســـت بدهد، امکان دارد ناپایداری کروموزومی را به همراه داشته باشد که خود منجر به فعالسازی آنکوژن‌ها گردد. در پانل پایین، بخش‌های هیپومتیله توالی CPG، متیله می‌شـــود و منجر به ســـرکوب رونویســـی ژن‌های سرکوبگر تومور و ژن‌های تنظیم کننده سلول می‌شود.

اســـت منجر به فعال‌سازی آللی شـــود که به‌طور طبیعی خاموش بوده و در نتیجه بیان بالای یک محصول رشـــد سلولی مطلوبی را ایجاد میکند. به‌نظر می‌رســـد که این موضوع یک رخداد اولیه در بســـیاری از سرطان‌ها است و ممکن است با شدت بیماری در ارتباط باشد. ناپایداری کروموزومی قویاً همراه با افزایش فراوانی تومورها اســـت که یکی از ویژگی‌های «ســـندرم‌های شکســـت کروموزومی» (فصل ۱۷) است و همراه با افزایش قابل‌توجه خطر سرطان، به‌خصوص لوسمی و لنفوم، می‌باشد.

LOI و حذف خاموش‌ســـازی طبیعی ژن ممکن است منجر به فعال‌ســـازی اونکوژن و بنابراین خطر رخداد ســـرطان گردد. LOI به‌طور وســـیعی در لوکـــوس IGF2/H19 بر روی کروموزوم 11P15.5 مـــورد مطالعه قرار گرفته اســـت که قبلاً در فصل ۶ به آن اشـــاره شد. فاکتور رشد شبه انسولین ۲ (IGF2) و H19 به‌طور طبیعی به ترتیب از آلل‌های پدری و مادری بیان می‌شوند (شکل ۶-۲۷ را ببینیـــد)، ولی کاهش خاموش‌ســـازی آلل مادری، یعنی هیپومتیلاسیون، منجر به افزایش بیان IGF2 می‌گردد. نشان داده شـــده که این حالت شـــایع‌ترین رخداد LOI اســـت؛ که در دامنه وسیعی از انواع تومورهای شـــایع (برای مثال ریه، کبد، کولون و تخمدان) و همچنین تومور ویلمز می‌باشد که در آن برای اولین بار مورد شناسایی قرار گرفت. درست همان‌طور که هیپومتیلاسیون ممکن اســـت منجر به فعال‌ســـازی اونکوژن‌ها شود، اثر عکس هیپرمتیلاســـیون نیز ممکن است منجر به افزایش خطر سرطان شود که این حالت از طریق خاموش‌سازی ژن‌های سرکوبگر تومور ایجاد می‌گردد. هایپرمتیلاســـیون ناهنجار، معمولاً بر روی جزایر نوکلئوتیدی CpG (C و G مجاور با هر p، باند فسفودی‌اســـتری می‌باشد) اثر می‌گذارد که اکثراً در سلول‌های سوماتیکی غیرمتیله می‌باشـــند. این موضوع باعث تغییراتی در ســـاختمان کروماتین (هیپواستیلاسیون هیستون) می‌شود که به‌شکل مؤثری رونویسی را خامـــوش می‌کند. هنگامی که تمامی ژن‌هـــای درگیر در کل فعالیت‌های تنظیمی ســـلول خاموش می‌شـــوند، نول‌ها دارای مزیت رشـــد خواهند شـــد. در مطالعات بالینی، هیپرمتیلاســـیون ارتباط ویژه‌ای با CRC (ســـرطان کلورکتال) دارد، که متیلاسیون پروموتر MLH1 را می‌توان در ارتباط با سرطان‌های پراکنده روده مشـــاهده کرد. اثرات متیلاسیون تغییریافته منتهی به سرطان در شکل ۱۰-۱۴ خلاصه شده‌اند، هرچند مکانیسم یا مکانیسم‌هایی که فرآیندها را شروع می‌کنند، به‌خوبی شناخته نشده‌اند.



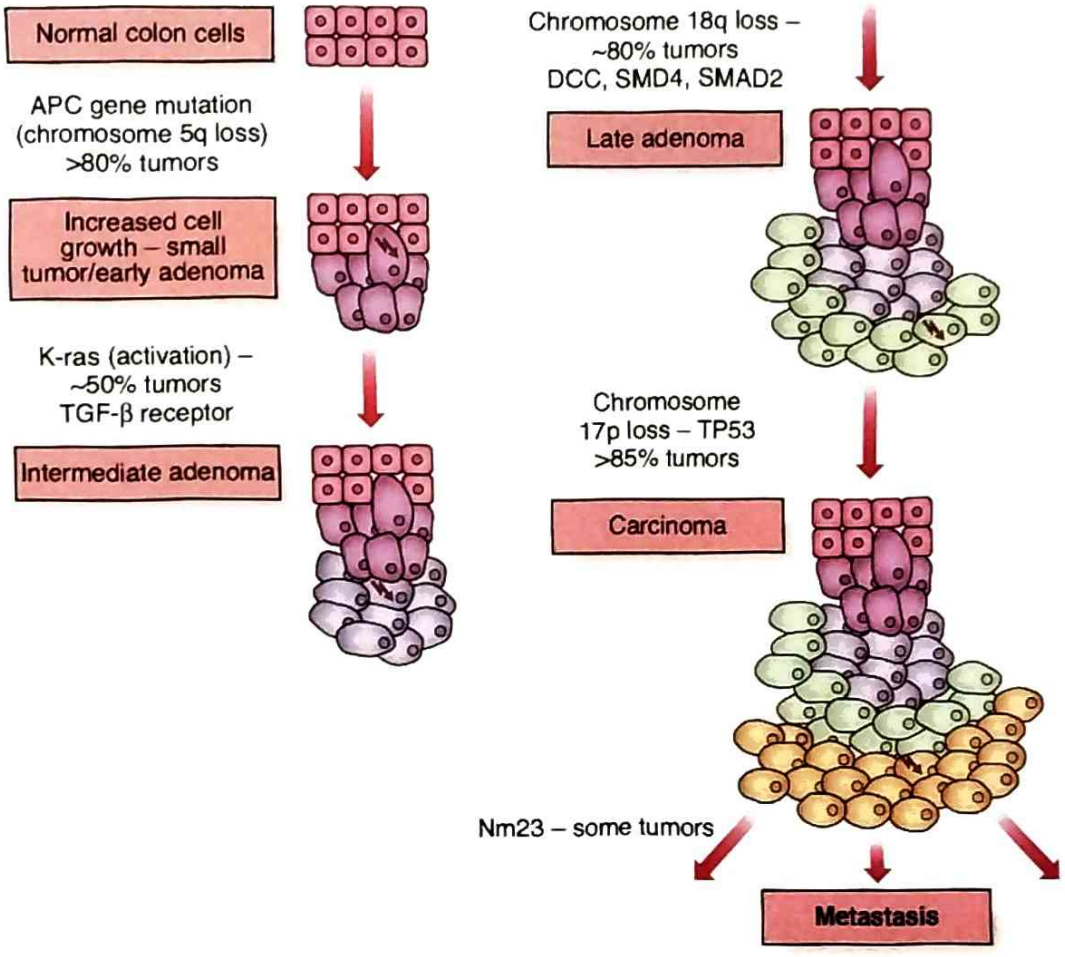
شکل ۱۱-۱۴ طول تلومر بر اساس سن در طول زندگی طبیعی و سندرم‌های پیری زودرس. سلول‌های رده زایا تنها سلول‌هایی هستند که طول تلومر را در سرتاسر عمر خود حفظ می‌کنند و دارای فعالیت تلومرازی می‌باشند. سلول‌های سوماتیکی در نبود بیماری، تحت کاهش تدریجی طول تلومر در طول زندگی قرار میگیرند؛ بطوری که با افزایش سن، خطر ابتلا به بیماری و سرطان افزایش می‌یابد.در سندرم‌های پیری زودرس، فرآیند کاهش طول تلومر تسریع می‌شود و خطر سرطان از ابتدای دوران بلوغ به بعد افزایش می‌یابد.

طول تلومر و سرطان

تلومرها ساختارهای کروماتینی تخصصی در انتهای کروموزوم‌ها هستند که دارای عملکرد حفاظتی می‌باشند (فصل ۳)؛ شامل چندین تکرارهای پشت سرهم دو رشته‌ای، توالی DNA ویژه به صورت TTAGGG هستند. این توالی در سلول‌های انسانی تقریبا ۱۰ تا ۱۵کیلوباز طول دارد و پروتئین‌های خاصی به آن اتصال می‌یابند. این توالی همچنین سوبسترایی برای تلومراز است؛ این آنزیم مسئول افزایش تلومر در سلول‌هایی است که آن (تلومراز) را بیان می‌کنند. طول نهایی DNA در انتهای تلومر به‌صورت یک تک رشته‌ی آویزان[1] با ۲۰۰-۱۵۰ نوکلئوتید است. تلومراز انتهای ۳ این تک رشته آویزان را شناسایی نموده و امکان ادامه افزایش طول (طویل سازی) را فراهم می‌سازد.

به‌نظر می‌رسد هر تقسیم سلولی منجر به ازدست دادن تعدادی از توالی‌های تکراری TTAGGG می‌شود، زیرا DNA پلیمرازهای مرسوم قادر به همانندسازی یک کروموزوم خطی نمی‌باشند؛ به این رخداد «مشکل همانندسازی انتها[2]» گفته می‌شود. این فقدان و حذف پیشرونده طول تلومر، شکلی از ساعت سلولی است که معتقدند با هر دو عوامل افزایش سن و بیماری‌های انسانی ارتباط دارد. این رابطه در شکل ۱۱-۱۴ به صورت نمودار نشان داده شده است. هنگامی که تلومرها به یک طول بسیار کوتاهی می‌رسند، نقش حفاظتی آنها از دست می‌رود که نتیجه آن ناپایداری کروموزومی و ژنومی می‌باشد که خود به معنی آن است که سلول دیگر قادر به ادامه حیات نیست. هم‌اکنون تلومرهای کوتاه را به‌عنوان یک شاخصه‌ای از سندرم‌های پیری زودرس نظیر آتاکسی تلانژکتازی و سایر ناهنجاری‌های شکست کروموزومی می‌دانند که تمامی آنها با شروع زودهنگام سرطان‌های مختلف، مرتبط می‌باشند. به‌نظر می‌رسد در این شرایط سرعت کوتاه‌شدن تلومر به میزان قابل‌توجهی افزایش می‌یابد، بنابراین سلول‌ها و بافت‌ها سریع‌ترو زودتر «پیر» می‌شوند. در حالی که برخی سلول‌های سرطانی مقادیر بالایی از تلومراز را بیان می‌کنند، بنابراین قدرت بقای سلول حفظ می‌شود. نشان داده شده است که اکثر بافت‌های متاستاتیک حاوی سلول‌های تلومراز-مثبت هستند که پیشنهادِ نیاز به تلومراز، برای حفظ چنین رشدی را مطرح می‌کنند. هرچند، سلول‌های سرطانی عموماً دارای تلومرهای نسبتاً کوتاهی هستند. بنابراین فعال‌سازی تلومراز در سرطان مشکل تلومرهای کوتاه را برطرف نموده و سلول‌هایی که از نظر ژنومی ناپایدار هستند را نامیرا و جاودانه می‌سازد.

1- Overhang
2- End-replication problem



شکل ۱۲-۱۴: تکامل سرطان کلورکتال یک فرآیند چند مرحله‌ای از انباشت خطاهای ژنتیکی در سلول‌هاست. فلش‌های قرمز رخداد یک جهش حیاتی جدید را پس از گسترش کلونال، نشان می‌دهند. در مرحله ی کارسینوم، سلول‌های تکثیر شونده، حاوی تمام خطاهای ژنتیکی هستند که انباشته گردیده اند.

ژنتیک سرطان‌های شایع

تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد از سرطان‌های کولورکتال و پستان در نتیجه یک ژن مستعد کننده به سرطان ارثی ایجاد می‌شوند. بخش مشابهی از موارد متعدد سرطان‌ها ناشی از عوامل ژنتیکی مستعدکننده ارثی هستند، ولی چند استثناء قابل ذکر وجود دارد که در آنها تنها میزان بروز بسیار پایینی از کارسینوم‌های ارثی غالب ثبت شده‌اند. اینها شامل کارسینوم‌های ریه و سرویکس (دهانه رحم) و همچنین لوسمی‌ها، لنفوم‌ها و سارکوماها می‌باشند. در اینجا عوامل یا محرک‌های خارجی و یا رخداد ژنتیکی تصادفی، عوامل اصلی فرض می‌شوند. با این وجود، مطالعه سرطان‌های شایع – سرطان کولورکتال و پستان – بینش‌های خوبی در زمینه ژنتیک سرطان ارائه کرده است.

سرطان کولورکتال (CRC)

تقریباً از هر ۲۰ نفر در انگلستان ۱ نفر، در طول زندگی خود دچار سرطان روده یا کولون خواهد شد؛ بالاترین میزان بروز در جهان، در سراسر استرالیا، نیوزیلند و اروپا دیده می‌شود. شناخت نحوه ایجاد تومورزایی کولورکتال، بطور کلی فرآیند سرطان‌زایی را روشن کرده است.

فرآیند چندمرحله‌ای سرطان‌زایی

تصور می‌شود که اکثریت سرطان‌های کولورکتال از آدنوم‌های خوش‌خیم به‌وجود می‌آیند. در مقابل، تنها بخش کوچکی از آدنوم‌ها به‌سمت سرطان مهاجم پیشرفت می‌کنند. از نظر بافت‌شناسی، پولیپ‌های آدنوماتوز که قطر کمتر از ۱ cm دارند، به‌ندرت حاوی نواحی با تغییرات کارسینومایی هستند؛ با این حال، اندازه پولیپ‌ها یکی از مهم ترین فاکتورهای خطر برای تبدیل و تغییرات بدخیمی به شمار می‌روند. بروز تغییرات سرطانی(سرطانی شدن سلول) در پولیپ‌های بزرگتر از ۲٫۵ cm تا ۴۰% و در هنگام رسیدن به اندازه 3.5 cm، تا ۷۵% افزایش می‌یابد. تصور می‌شود گذار از یک پولیپ آدنوماتوز

کوچک به یک سرطان مهاجم، بین ۵ تا ۱۰ سال زمان می‌برد. در کمتر از ۱۰% موارد پولیپ‌های آدنوماتوز با قطر کمتر از ۱cm، جهش‌هایی در ژن RAS وجود دارد. با افزایش اندازه پولیپ بین ۱ تا ۲ سانتی متر، شیوع جهش‌های ژنی RAS ممکن است به ۴۰٪ برسد و در سرطان‌های کولورکتال کامل، به بیش از ۵۰٪ می‌رسند. به‌طور مشابه، فقدان آللی مارکرهای کروموزوم ۵ در حدود ۴۰% پولیپ‌های آدنوماتوز و ۷۰% کارسینوم‌ها رخ می‌دهد. حذف‌هایی بر روی کروموزوم 17p در ناحیه‌ای که حاوی ژن TP53 می‌باشد،در بیش از ۷۵% کارسینوم‌ها رخ می‌دهد اما این یافته در پولیپهای کوچک یا متوسط غیر معمول است. در حدود ۱۰% آدنوم‌های کوچک، ناحیه‌ای از کروموزوم 18q حذف شده است که وقتی آدنوم، کانون‌هایی از کارسینوم مهاجم را نشان می‌دهد تا ۵۰% افزایش می‌یابد و همچنین در بیش از ۷۰% کارسینوم‌ها نیز مشاهده می‌شود (شکل ۱۲-۱۴). ژن‌های موجود در این لوکوس شامل حذف‌هایی در ژنهای SMAD2، DCC[1] و SMAD4 می‌باشند؛ آخرین مورد قسمتی از مسیر فاکتور رشد ترانسفرمه‌کننده β (TGF-β) می‌باشد. در برخی از CRCها، جهش‌هایی در ژن گیرنده TGF-β مورد شناسایی قرار گرفته است. ژن DCC با خانواده‌ای از ژن‌های کدکننده مولکول‌های اتصال دهنده سلولی، همولوژی (تشابه) نشان می‌دهد و برهم‌کنش‌های سلول- سلول و تعاملات سلول- غشای پایه در بدخیمی‌ها از بین می‌روند. ژن DCC در غشای مخاطی طبیعی کولون بیان می‌شود ولی در کارسینوماهای کولورکتال، یا وجود ندارد یا کاهش می‌یابد.

بنابراین، به‌نظر می‌رسد که در خلال تغییر از آدنوم کوچک «خوش‌خیم» به کارسینوم، جهش‌هایی در ژن‌های RAS و TP53 و LOH در q۵ و q۱۸، تجمع می‌یابند. به نظرمی رسد که تجمع تغییرات نسبت به ترتیب رخداد آنها، در شکل‌گیری و ایجاد کارسینوم، حیاتی و دارای اهمیت بیشتری می‌باشد. بیش از یکی از این ۴ تغییر تنها در ۷% از آدنومای اولیه و کوچک مشاهده می‌شود. دو یا چند تغییر با فراوانی افزایش یافته، زمانی مشاهده می‌شود که آدنوم‌ها در اندازه و سایز پیشرفت کرده و ویژگی‌های بافت شناسی بدخیمی را نشان دهند. بیش از ۹۰% از کارسینوماها، دو یا چند تغییر و تقریباً ۴۰% از آنها، ۳ تغییر را نشان می‌دهند.

فرآیند چندمرحله‌ای پیشرفت سرطان می‌بایست به میزان زیادی ساده شده باشد. تمایز بین آنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر

۱- حذف شده در سرطان کلورکتال

جدول ۳-۱۴ برخی از سرطان‌های خانوادگی و سندرم‌های سرطانی ناشی از جهش‌هایی در ژن‌های سرکوبگر تومور.

بیماری	ژن	لکوس کروموزوم
رتینوبلاستوما	RB1	13q14
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	APC	5q31
سندرم لی-فرامنی	TP53	17p13
سندرم ون هیپل لیندا	VHL	3p25-26
نئوپلازی اندوکرین چندگانه تیپ دو	RET	10q11.2
سرطان پستان-تخمدان	BRCA1	17q21
سرطان پستان	BRCA2	13q12-13
سرطان معده	CDH1	16q22.1
تومور ویلمز	WT1	11p13
نوروفیبروماتوز۱	NF1	17q12-22

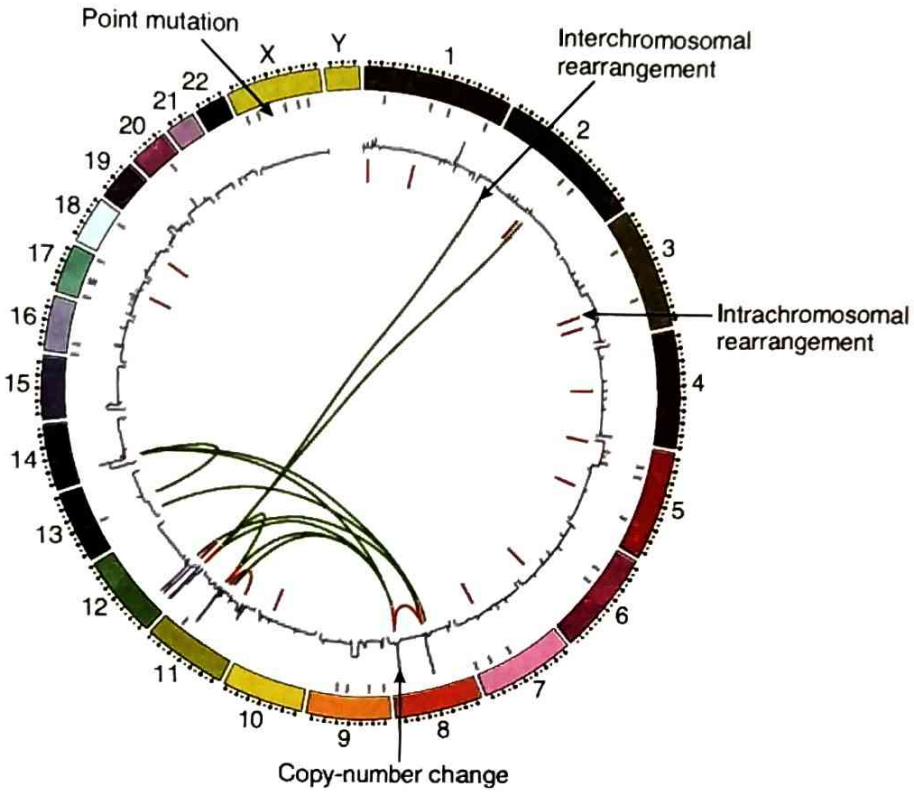
تومور (جدول ۳-۱۴) همیشه شفاف نیست، برای مثال می‌توان به آنکوژن RET و MEN2 اشاره کرد (فصل ۹). علاوه براین، یک جهش یکسان در برخی از سندرم‌های سرطان ارثی (فصل ۱۴) می‌تواند در افراد مختلف منجر به ایجاد سرطان در جایگاه‌های متفاوتی گردد، که احتمالاً در نتیجه انواعی از جهش‌های سوماتیکی، تغییر در آرایش ژنتیکی پس زمینه (رده زایا) یا قرار گرفتن در معرض محیط جداگانه (انواعی از عوامل محیطی) می‌باشد.

پروفایل‌بندی DNA تومور، امضای جهش و بار جهش تومور

ظهور توالی‌یابی نسل بعد، درک ما را از ژنتیک سرطان به طرز چشمگیری افزایش داده و تلاش جهانی برای جمع آوری داده‌های فراوان و بزرگ در مورد ژنوم سرطان، که در سایت‌هایی نظیر کاتالوگ جهش‌های سوماتیکی در سرطان[2] (COSMIC) به دست می‌آیند، در دست انجام است؛ که در حال حاضر،در جهان بزرگترین مخزن جهش‌های سوماتیکی در سرطان بشمار می‌رود.

در حالیکه تکنیک‌های ریزآرایه- CGH و سیتوژنتیک، اهمیت جهش‌های سوماتیکی متعدد را برجسته و نشان میدهند؛ اغلب وقایع ژنتیکی عودکننده در تومورزایی نظیر بازآرایی‌های مخرب کروموزومی، از دست دادن و فقدان آللی و توالی یابی ژنوم تومور، علم و دانش را در ارتباط با رخداد تک ژن‌های جهش

2- Catalogue of Somatic Mutations in Cancer



شکل ۱۳-۱۴: یک نمودار کرودی که بیان کننده جهش‌های سوماتیک در سرطان سلول کوچک ریه می‌باشد کروموزوم‌های جداگانه روی دایره بیرونی و به دنبال آن خطوط جهش‌های نقطه ایی، تغییرات تعداد کپی و حذف و جایگزینی ترسیم شده است. اطلاعات بازآرایی کروموزومی مانند واژگونی و ترانس لوکاسیون یا جابجایی در مرکز نمودار مشخص شده است. فلش‌ها بیانگر مثال‌هایی از انواع گوناگون جهش‌های پیکری موجود در ژنوم سرطان می‌باشند[1].

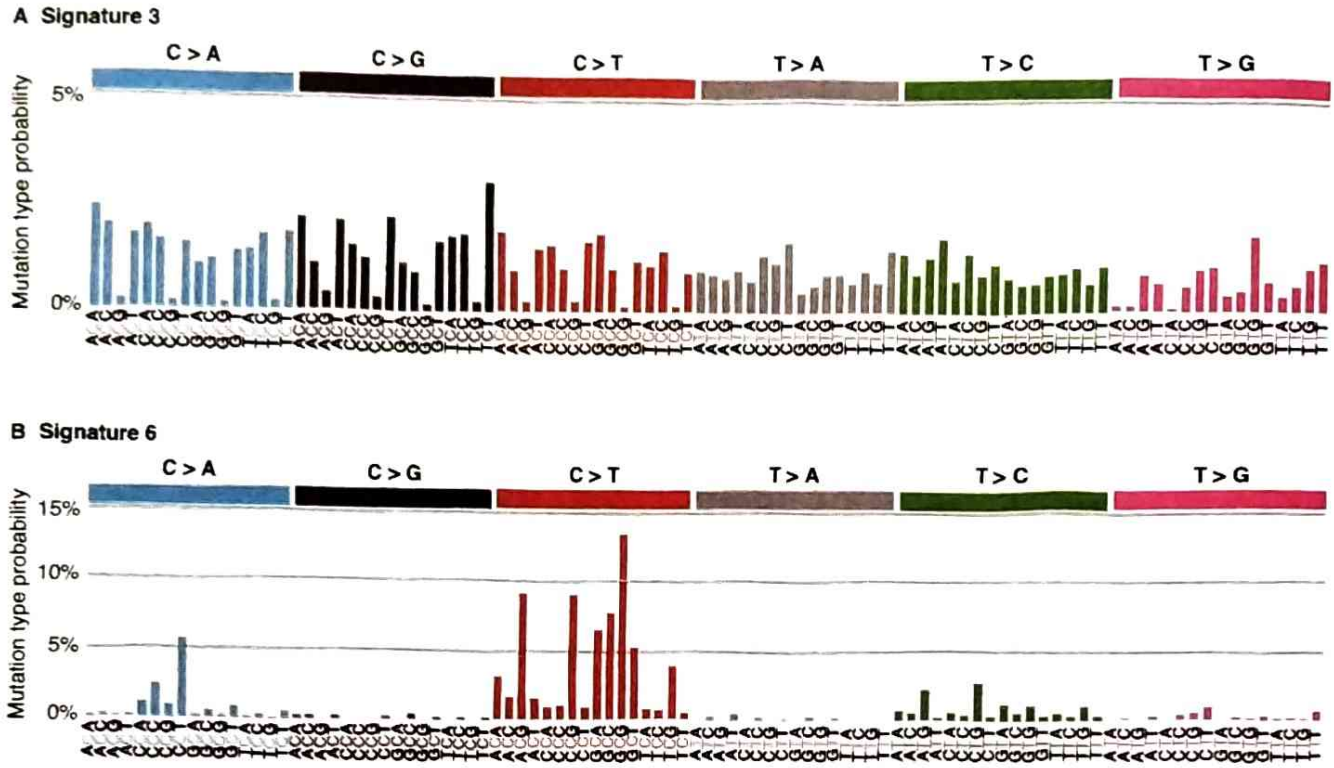
1- From Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. Nature. 2009;458:719–724. With permission.

یافته در سرطان گسترش داده و به سطح کاملاً جدیدی می‌برند. رویداد جهش‌های متعددی که رخ می‌دهند را می‌توان به صورت شماتیک (شکل ۱۳-۱۴) به تصویر کشید.

با درک این تکنولوژی دریافتیم که تعداد زیادی (اغلب هزاران) از رویدادهای جهش یافته در مقایسه با آنالیز DNA رده‌ی زایا، در بافت توموری افراد مبتلا رخ می‌دهد و احتمالاً شباهت‌ها و تفاوت‌های زیادی بین پروفایل DNA تومورهای بدست‌آمده از دو فرد مبتلا با تشخیص بافت‌شناسی یکسان برای هر دو، وجود دارد. این موضوع مفهوم «امضاها یا اثر» فرآیندهای جهشی را به وجود آورده است؛ زیرا ظاهراً فرآیندهای جهشی گوناگون با ترکیب‌های مختلفی از انواع جهش‌ها در ارتباط می‌باشند. بسیاری از تفاوت‌ها بین پروفایل تومورها در بردارنده‌ی اصطلاحاً جهش‌های گذرگر (گذری)[1] هستند. به عبارتی واریانت‌هایی تولید شده‌اند که در پیشبرد تکثیر سلول‌های درحال تقسیم نسبتاً فاقد نقش می‌باشند. این واریانت‌ها منجر به توسعه امضای جهش[2] شدند، که اطلاعاتی در مورد تکامل، و در برخی موارد، مکانیسم مولکولی یک تومور ارائه می‌دهند.

در اصل تا به امروز، امضای جهش برای شش کلاس جهش جانشینی تک بازها (SBS) (C>A , C>G , C>T , T>A , T>C , T>G) شناسایی شده است. با این حال انواعی از واریانت‌های ژنتیکی (جایگزینی‌ها، حذف – درج‌ها، نوآرایی‌ها و...) می‌توانند بعنوان ویژگی‌های ژنومی که امضای جهش را تعریف می‌کنند، در نظر گرفته شوند. که شامل: جایگزینی دو بازی[3] (DBSs) برای مثال AC>GA، حذف‌ها–درج‌های کوچک[4] (ID)؛ اینها تغییرات ژنومی هستند که به خوبی شناخته شده‌اند و امضای جهش خاصی را ایجاد می‌کنند. در حال حاضر در سایت COSMIC براساس واریانت‌های SBS ,DBS و ID (انواعی از جایگزینی‌ها) که درژنوم سرطان‌های مختلف مشاهده شده است، ۷۷ امضای جهش را لیست کرده اند و دو مثال در (شکل ۱۴-۱۴) به تصویر کشیده شده است. با اطلاعات بیشتر در

1- Passenger Mutations
2- Mutational Signatures
3- Doublet base substitutions
4- Insertion and deletions



شکل ۱۴-۱۴ مثال‌هایی از امضاهای جهش براساس فراوانی جایگزینی تک نوکلئوتیدی. در این نمایش از طبقه‌بندی ۹۶ دسته جایگزینی استفاده می‌شود، که توسط کلاس و نوع جایگزینی و توالی ′۳ و ′۵ که بلافاصله بعد از باز جهش یافته قرار دارند، تعریف می‌شود. احتمال برای هر یک از شش نوع جایگزینی‌ها و بازهای جهش یافته، (در مقایسه با مرجع ژنوم)، در رنگهای مختلف به صورت نوارهای عمودی نمایش داده می‌شوند. انواع جهش‌ها بر روی محور افقی، و درصد جهش‌هایی که به یک نوع جهش خاص نسبت داده شده در محور عمودی ظاهر می‌شود. A) امضاء ۳. امضای ۳ با عدم موفقیت در ترمیم شکست DNA دورشته‌ای به دلیل نقص در نوترکیبی همولوگ همراه می‌باشد، که در جهش‌های سوماتیکی و رده‌ی زایای ژن‌های BRCA1/BRCA2 دیده شده است؛ بنابراین با سرطان‌های پستان، پانکراس و تخمدان در ارتباط است. همچنین با افزایش درج‌ها و حذف‌های بزرگ (<۳ جفت باز) در اتصالات نقطه شکست نیز مرتبط هستند. B) امضا ۶ امضا ۶ در ۱۷ نوع سرطان گزارش شده است اما بیشتر درسرطان‌های کولورکتال و رحم شایع است و بانقص تعمیر جفت باز ناجورDNA همراه است مانند تومورهای ناپایدار میکرو ماهواره[1]. همچنین با تعداد زیادی از درج‌ها و حذف‌های کوچک (<۳جفت باز) در تکرارهای مونو/پلی‌نوکلئوتید ارتباط دارد. امضای ۶ یکی از چهار امضایی است که مربوط به نقص ترمیم جفت باز ناجورمی باشد، البته امضای ۱۵، ۲۰ و ۲۶ نیز گزارش شده است[2].

1- Micro satelite
2- Modified from Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature. 2013;500:415–421, and COSMIC

مورد امضاهای مولکولی، پیش‌بینی می‌شود که آنها نقش مهمی در مسیر تشخیص سرطان‌ها داشته باشند؛ همچنین پتانسیل و امکان بهبود گزینه‌های درمانی را دارند. به عنوان مثال، استفاده از مهارکننده‌های پلی ADP ریبوز پلیمراز (PARP) در تومورهایی که دارای امضای مطابق با کمبود نوترکیبی همولوگ[1] (HR) هستند.

یکی دیگر از نتایج آزمایش ژنومی در سرطان، تعیین میزان بار جهش تومور است، اندازه گیری تعداد کل جهش‌های شناسایی شده در توالی ژنوم تومور، که پیش از این در درمان برخی از انواع سرطان‌ها تأثیر داشته و ژنومیک را وارد قلمرو پزشکی روزمره کرده است. در CRC متاستاتیک، با میزان بالای بار جهش، بیماران به درمان‌های ایمونولوژیکی در قالب مهار کننده‌های بازرسی پاسخ خوبی نشان داده‌اند؛ مانند پمبرولیزوماب[2] یا نیوولوماب[3]. بسیاری از انواع دیگر تومورها در حال مطالعه هستند و این احتمال وجود دارد که مزایای چنین درمانهایی در سایر شاخه‌های انکولوژی گسترش یابد.

1- Homologous recombination

2- Pembrolizumab
3- Nivolumab

پزشکی دقیق یا شخصی

(Personalized or Precision Medicine)

آنچــه که امیدوارم از درک نتایج توالی ژنومی در ســرطان روشــن باشــد، توانایی بالقوه‌ای اســت که می‌تواند برای درمان ســرطان ایجاد کند. درک بیشــتر از بیولوژی ســرطان، امکان شناســایی جهش‌های پیشــرونده[1] را فراهم می‌کند، که اهداف بالقوه‌ای برای درمان‌های جدید هســتند. اگرچه بســیاری از این درمان‌ها هنوز کشف نشــده‌اند، اما یکی ازمثال‌های قابل توجه، مهــار کننده‌های PARP (به عنوان مثال، olaparib، در ســرطان تخمدان) در حال استفاده هستند. حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از بیماران مبتلا به ســرطان تخمدان دارای یــک جهش بیماری‌زا ژرمینال (رده زایــا) در BRCA1 یا BRCA2 می‌باشــند، و ۵ درصد دیگر حامل جهش ســوماتیک بیماری‌زا در یکی از این ژن‌ها هستند. در ایــن گروه، مهارکننده PARP نتایج بســیار خوبی را از نظر بقا بدون پیشرفت نشــان داده اســت؛ به طوری که در حال حاضر بــه عنوان درمان خط اول مجــوز دارد. PARP یک آنزیم حیاتی برای مسیر ترمیم برداشــت باز[2] (BER) می‌باشد. سلولهای فاقد نوترکیبی همولوگ، همانطور که در سلولهای جهش یافته BRCA انتظار می‌رود، برای ترمیم DNA به PARP وابســته می‌شــوند. مهارکننده‌های PARP بر اســاس اصل کشــندگی مصنوعی کار می‌کنند، بنابراین یک ســلول بانقص HR و BER زنده نمی‌ماند. مهارکننده PARP در ســرطان تخمدان بــا کمبود BRCA منجر به مرگ اختصاصی ســلول‌های سرطانی می‌شود و به طور بالقوه از اثرات سیســتمیک شــیمی درمانی جلوگیری می‌کند. اگرچه تحقیقات زیادی در حال انجام می‌باشــد، اما تأثیر فناوری ژنومی در تشــخیص و درمان سرطان احتمالاً قابل توجه است زیرا آنالیز ژنوم تومور، در آینده نزدیک بخشی از آزمایش‌های معمول برای انواع مختلف سرطان خواهد بود.

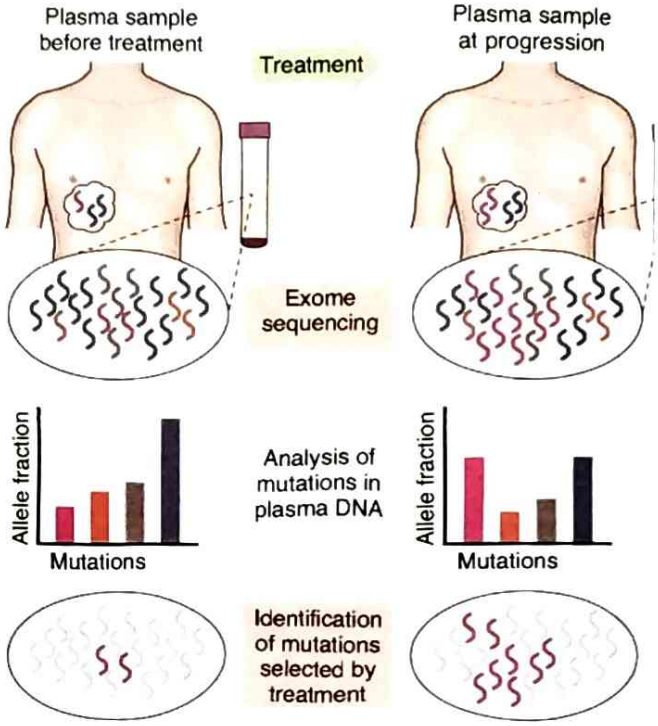
DNA توموری گردشی (ct DNA)

یکی دیگر از کاربردهای توالی‌یابی نسل بعدی در ژنومیک سرطان، تشخیص DNA تومور در گردش (ct DNA)[3] در بیماران مبتلا به ســرطان اســت. DNA توموری ممکن است به صورت ســلول‌های توموری گردشــی (CTCs)[4] یا DNA آزاد سلول در پلاســمای یک فرد سرطانی وجود داشــته باشد. نشان داده شده است که فراوانی CTCها و ct DNA در پلاسما با مرحله‌ی سرطان در بیمار همبســتگی و ارتباط دارد، به عبارتی هرچه ســرطان در مرحله‌ی پیشرفته‌تری باشد، فراوانی CTC و ct DNA بالاتر است؛ این همچنین با قدرت بقا نیز همبستگی دارد. این نیز با بقا ارتباط دارد. این اصل در نظارت بر پاســخ به درمان در CML به خوبی شــناخته شــده اســت (همین فصل) که به این ترتیب، حضور و بار محصول ادغامی ABL کایمری اختصاصی کنترل و بررســی می‌گردد. با این حال، توالی‌یابــی موازی انبوه[5] (MPS)- برخلاف نوعی PCR (رایج) سنتی- تشخیص و نظارت بر تغییرات ژنتیکی متعددی را که در بافت ســرطانی رخ می‌دهد، تســهیل می‌کند. چالش فنی از این واقعیت ناشــی می‌شود که DNA در گردش در قطعاتی با طول متوســط ۱۴۰ تا ۱۷۰ جفت باز و فقط چند هزار نسخه قابل تکثیر در میلی لیتر خون وجود دارد و از این نسخه‌ها فقط یک بخش ممکن اســت از نظر بالینی مرتبط باشد. تکنیکی موســوم به توالی یابی عمیق امپلیکون برچسب‌دار[6] (Tam- Seq) امــکان تکثیر و توالی‌یابی عمیق مناطــق ژنومی با طول هزاران باز را حتی از نســخه‌های منفردی از DNA قطعه‌قطعه‌شده ایجاد می‌کنــد. در یک محیط بالینی، یک رویکرد اســتفاده از MPS بر روی نمونه‌های تومور جامد است تا در ابتدا بازآرایی ژنومی خاص و جهش‌های ژن را شناســایی کند، که در پلاسما قابل تشخیص است. از موارد دیگر استفاده از TAm Seq برای جستجوی جهش ژنهای شــایع است که معمولاً در ســرطان یافت می‌شوند، مانند PIK3CA، EGFR، TP53 و KRAS در سرطان تخمدان.

استفاده از این تکنیک همچنین می‌تواند حذف‌های متداول و شایع را از طریق هدف قرار دادن چند شکلی تک نوکلئوتیدی[7] (SNPs) شناســایی و اندازه‌گیری کند. این روشها برای توصیف، نظارت و کنترل بر ســرطان دارای مزیت بالقوه‌ای هســتند که پروفایل و مشــخصات جامع‌تری را ارائه می‌دهند زیرا تومورهای فردی ممکن اســت دارای گســترش کلونی‌های مختلف بافت غیرطبیعی باشــند که همیشــه در بیوپســی ثبت نمی‌شوند. این پیشــرفت هیجان انگیز باعث تغییر نحوه نظارت بر درمان (شکل ۱۵-۱۴) و همچنین اطلاع از پروتکل‌های درمان می‌شود.

یکی دیگر از کاربردهای ctDNA نظارت بر سرطان است، که به اصطلاح «بیوپســی مایع» می‌تواند بر نحوه غربالگری سرطان در افــراد در معرض خطر بالا، یا شــاید در ســطح جمعیت تأثیر بگذارد. تحقیقات نشــان می‌دهد که آزمایش ترکیبی از ژن‌های

1- Driver mutations
2- Base excision repair
3- Circulating tumor DNA
4- Circulating tumor cells
5- Massively parallel sequencing
6- Tagged-amplicon deep sequencing
7- Single nucleotide polymorphisms



شکل ۱۵-۱۴: شناسایی تغییرات جهش مرتبط با درمان از توالی یابی اگزوم نمونه‌های گوناگون پلاسما. این نمودار، مطالعه ی پلاسمایی را نشان می‌دهد که قبل از درمان سرطان پیشرفته و سپس در نوبت‌های زمانی مختلف در طول درمان جمع آوری شده است.تعیین توالی اگزوم بر روی DNA تومور در گردش (ctDNA) در پلاسما و DNA رده زایا انجام شد. فراوانی (سهم آللی) جهش‌ها در ctDNA در نوبت‌های زمانی مختلف مقایسه گردید و نشان داده شد که فراوانی برخی از جهش‌ها به طور چشمگیری افزایش یافته است،که ممکن است فشارهای انتخابی مربوط به درمانهای خاص را نشان دهد. برخی از جهش‌های شناسایی شده باعث رشد تومور و مقاومت دارویی می‌شوند، در حالی که برخی دیگر از اهمیت ناشناخته‌ای برخوردار هستند. مطالعاتی از این دست در گروه‌های بزرگ باید به شناسایی ژن‌ها و مسیرهایی با جهش‌های مکرر[1] منجر شوند.

1- Recurrent variants

شایع جهش یافته در سرطان با مارکرهای زیستی[1] همانطور که قبلاً ذکر شد، مانند Ca-125 و Ca 19-9، به عنوان یک ابزار غربالگری غیرتهاجمی پتانسیل دارد. استفاده از مارکرهای زیستی به بومی‌سازی تومورها کمک می‌کند زیرا جهش‌های ژن مورد آزمایش به ندرت مختص تومور هستند. غربالگری از این طریق برای سرطان‌هایی که تشخیص آنها در مراحل اولیه دشوار است، بسیار مفید خواهد بود، به عنوان مثال سرطان‌های تخمدان یا پانکراس. اگرچه قبل از اینکه این بخشی از پروتکل‌های معمول غربالگری شود، به اصلاح بیشتری نیاز است، اما امیدواری زیادی

1- Biomarkers

را به ارمغان می‌آورد، به ویژه برای مبتلایان به سندرم مستعد ابتلا به سرطان‌های ارثی.

سندرمهای سرطان ارثی

سرطان خانوادگی بخش اصلی کار یک متخصص ژنتیک بالینی است و شامل هر دو بیماری شایع و نادراست (جدول ۴-۱۴). ما با عارضه‌ای شروع می‌کنیم که سالیان متمادی، شناخته شده ترین مثال سندرم سرطان ارثی بشمار می‌آید.

پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی

تقریباً ۱% افرادی که دچار سرطان کولورکتال می‌شوند، از طریق وراثت یک ژن تغییریافته به‌نام پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP) این بیماری را نشان می‌دهند. افراد مبتلا اغلب به صدها یا هزاران پولیپ‌های متعدد روده بزرگ مبتلا می‌شوند، که ممکن است کل روده را درگیر کند (شکل ۱۶-۱۴). تا سن ۳۵ سالگی، اکثریت قریب به اتفاق افراد مبتلا به پولیپ‌های زیادی مبتلا می‌شوند که در آنها خطر بالای تغییرات کارسینوماتوز وجود دارد، به طوری که ۹۳ درصد از بیماران درمان نشده، تا ۵۰ سالگی به سرطان روده مبتلا می‌شوند. همچنین سرطان معده و دستگاه گوارش فوقانی نیز یک خطر قابل توجه در FAP است. این یافته را از بقای بیشتر افرادی دریافتیم که تحت جراحی پیشگیرانه کولورکتال قرار گرفته‌اند. آنها همچنین در معرض ابتلا به تومورهای دسموئیدی، کیست‌های چربی پوستی و لیپوما هستند.

دو شکل FAP وجود دارد، فرم کلاسیک که قبل‌تر شرح داده شد و یک نسخه تضعیف شده که در آن پولیپ‌های کمتری در کنار سن بعدی تشخیص سرطان دیده می‌شود. اگرچه هر دو توسط جهش‌های بیماری‌زا در یک ژن ایجاد می‌شوند، اما محل جهش متغیر است و تمایز بین این دو نوع بر مدیریت بالینی تأثیر می‌گذارد. شناسایی یک فرد مبتلا به پولیپوزآدنوماتوز خانوادگی که دارای حذف بینابینی کروموزوم q215 می‌باشد منجر به نشان دادن پیوستگی FAP با مارکرهای DNA در آن ناحیه شد؛ به دنبال آن، جداسازی ژن پلیپوز آدنوماتوز کولی (APC) انجام شد. آنالیز سرطان‌های پیوسته با ژن APC از افراد مبتلا به FAP، LOH را نشان داده است که مکانیسم مشابهی را برای عمل ژن در سطح سلولی مطرح می‌کند. در شکل غیرارثی (CRC) سرطان روده، LOH در 5q21 در نمونه توموری همراه با حذف ژن APC، به ترتیب در ۴۰% و ۷۰% آدنوماها و کارسینوماهای تک‌گیر کولون شایع است.

جدول ٤-١٤ سندرم‌های سرطان خانوادگی ارثی، نحوه توارث، ژن مسئول و جایگاه کروموزومی

سندرم	نحوه توارث	ژن	جایگاه کروموزومی	تومور اصلی
سرطان تخمدان و پستان خانوادگی	AD	BRCA1	17q21	پستان، تخمدان، پانکراس
سرطان تخمدان و پستان خانوادگی	AD	BRCA2	13q12	پستان، تخمدان، پروستات، پانکراس
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	AD	APC	5q21	کلورکتال، تیروئید، دئودنال، مغز
سندرم لینچ	AD	MLH1	3p21	سرطان کلورکتال، اندومتر، مجاری ادراری، تخمدان، معده، روده کوچک، کبد – صفرا، مغز
		MSH2	2p22-21	
		MSH6	2p16	
		PMS2	7p22	
		EPCAM	2p21	
پولیپوز MYH	AR	MYH	1p33	کلورکتال
نقص سیستم ترمیم جفت باز اشتباه شرطی (CMMRD)	AR	MLH1	3p21	سرطان روده کوچک و کلون با شروع در دوران کودکیمغز و هماتولوژی (خونی)
		MSH2	2P22-21	
		MSH6	2P16	
		PMS2	7P22	
پولیپوز جوانی	AD	SMAD4	18q21.1	کلورکتال
		BMPR1A	10q22	
سندرم پوتز جگر	AD	STK11	19P13.3	معده – روده، پستان، رحم، تخمدان، گردن رحم (سرویکس)، بیضه
سندرم کاودن	AD	PTEN	10q23	پستان، تیروئید (پاپیلاری)، آندومتر، بیضه ایی (سمینوم)، کلیه، رتینوبلاستوما، سارکوما و ملانوما
رتینوبلاستومای خانوادگی	AD	RB1	13q14	رتینوبلاستوما، سارکوما و ملانوما
سندرم لی فرامنی	AD	TP53	17P13	سارکوما، پستان، مغز، لوسمی، کورتکس آدرنال
نئوپلازی آندوکرین چند گانه (MEN)				
نوع ۱ (MEN1)	AD	MEN1	11q13	پاراتیروئید، هیپوفیز قدامی، معده –روده–پانکراس) گاسترینوما/ انسولینوما/گلوکاگونوما/vip–اوما) آدرنوکورتیکال
نوع ۲ (MEN2)	AD	RET	10q11.2	تیروئید (مدولاری)، فئوکروموسیتوما و پاراتیروئید.
بیماری ون هیپل – لیندا	AD	VHL	3p25-26	همانژیوبلاستومای سیستم عصبی مرکزی، کلیه، پانکراس (نرواندوکرین) و فئوکروموسیتوما
گورلین (سندرم کارسینوماری نوئید سلول بازال)	AD	PTVH1	9q22	کارسینومای سلول بازال، مدولوبلاستوما، فیبروم تخمدان (کراتوسیت ادنتوژنیک: کیست‌های نادر و خوشخیم با گسترش تهاجمی و اغلب در قسمت خلفی استخوان فک پایین ایجاد می‌شوند)
سندرم برت هاگ –دوب	AD	FLCN	17P11.2	کلیه (انکوسیتوما /کروموفوب) و احتمالا کلورکتال
سندرم خانوادگی خال‌های متعدد غیر معمول –ملانوما – پانکراتیک	AD	SDHA	5p15.33	
		SDHB	1P36.13	
		SDHC	1q23.3	
		SDHD	11q23.1	
		SDHAF2	11q12.2	
		TMEM 127	2q11.2	
		MAX	14q23.3	

سندرم پیش شرطی تومور BAP1	AD	BAP1	3P21.1	اسپیتز غیرمعمول (خال غیر عادی)، ملانومای یویئال (ملانومای بدخیم که چشم شامل عنبیه و جسم مژکی را در بر می‌گیرد)، مزوتلیومای بدخیم، ملانوما، کلیه و سرطان سلول بازال
لیومیوماتوز (تومور عضله صاف رحم) ارثی و سرطان سلول کلیه	AD	FH	1q43	کلیه لیومیوسارکومای رحم

a: قبلاً سندرم تورکوت نامیده می‌شد، اگرچه این اصطلاح اکنون به ندرت استفاده می‌شود و در پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی و سندرم لینچ دیده می‌شود. خطر پایین در همه بیماران با هر یک از این شرایط فرض می‌شود.

سندرم لینچ

(سرطان کولورکتال غیرپولیپوز ارثی HNPCC)

تقریباً ۵ درصد از افراد مبتلا به CRC دارای تشخیص زمینه‌ای سندرم لینچ[1] (LS) هستند، با وجود اینکه قبلاً به عنوان سرطان روده بزرگ غیر پلیپوز ارثی (HNPCC) نامیده می‌شد، اما در آن تعداد کمی پولیپ دیده شده است. سرطانها بیشتر در ناحیه پروگزیمال یا راست روده بزرگ تشخیص داده می‌شوند، که میانگین سن شروع در اواسط چهل سالگی می‌باشد. تعداد دیگری از سرطان‌ها با سندرم لینچ مرتبط هستند، از جمله شامل خطر قابل توجهی برای سرطان‌های آندومتر و تخمدان در زنان و همچنین سرطان معده، مجاری ادراری و کبدی و صفراوی می‌باشد.

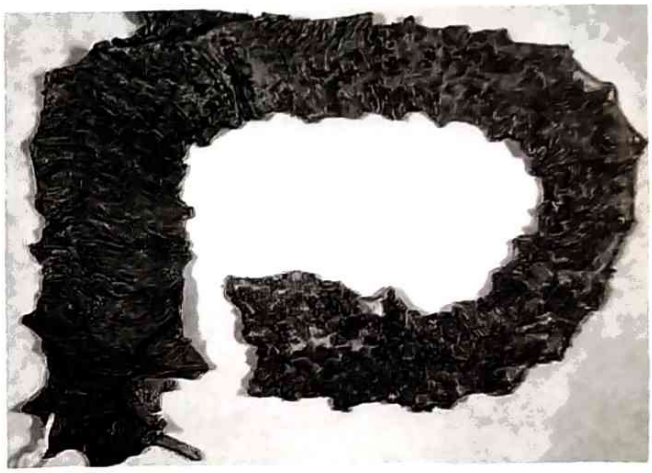
به نظر می‌رسد خطر ابتلا به سرطان‌های مرتبط با سندرم لینچ، بسته به ژن ایجاد کننده متفاوت است. LS یک اختلال اتوزومال غالب است که توسط جهش‌های بیماری‌زا در ژن‌های ترمیم جفت باز ناجور ایجاد می‌شود.

ژنهای ترمیم جفت باز ناجور در DNA[2]

هنگام جستجوی LOH، مقایسه مارکرهای ریز ماهواره‌ای چندشکلی[3] در بافت تومور و سلولهای طبیعی در افراد مبتلا به LS به طرز شگفت انگیزی وجود آلل‌های بیشتر (و نه کمتر) از آنها را در DNA بافت تومور نشان داد. برخلاف بازآرایی‌های کروموزومی جایگاه-اختصاصی که در برخی بدخیمی‌های خاص دیده می‌شوند (جدول ۲-۱۴ را ملاحظه کنید)، این پدیده را ناپایداری ریزماهواره‌ای[4] (MSI) می‌نامند که عمومی بوده و بدون توجه به موقعیت کروموزومی در انواعی از مارکرهای ریزماهواره‌ای آنالیز شده، مورد بررسی قرار می‌گیرد. این پدیده مشابه آنچه در ارتباط با جهش ژنهای شناخته شده به عنوان ژنهای جهش یافته[5]، مانند ژنهای MutHLS در مخمر و اشرشیاکلای مشاهده شد، تشخیص داده شد. علاوه بر این، همولوگ انسانی ژنهای جهش یافته در مناطقی از کروموزومهای انسانی قرار گرفتند که قبلاً LS در آنها نقشه برداری شده بود؛ این موضوع منتهی به کلون سازی سریع ژن‌های مسئول LS در انسان شد (جدول ۵-۱۴).

ژن‌های جهش یافته، آنزیم‌های تصحیح کننده[6] کد می‌کنند که به عنوان ژن‌های ترمیم کننده جفت باز ناجور شناخته می‌شوند، که جفت بازهای ناجور حاصل از خطاهای همانندسازی DNA یا علل اکتسابی نظیر جهش‌زاها، را مورد شناسایی قرار می‌دهند. محل قرارگیری ژن EPCAM، که قبلاً به عنوان TACSTD1 نامیده می‌شد، غیر معمول است. این بطور مستقیم در بالادست MSH2 قرار دارد و هنگامی که آخرین اگزون‌ها حذف می‌شوند، رونویسی EPCAM به درون MSH2 امتداد یافته و باعث غیرفعال سازی اپی‌ژنتیک آلل MSH2 می‌گردد. با این حال، به نظر می‌رسد حذف در این ژن یک علت نادر LS است. افرادی که یک جهش بیماری‌زا را در یکی از ژن‌های ترمیم ناجور به ارث می‌برند، برای یک جهش فقدان عملکرد[7] (فصل ۲) هتروزیگوت می‌باشند. از دست دادن عملکرد نسخه دوم از طریق مکانیسم‌هایی که در ارتباط با LOH مورد بحث قرار گرفتند (همین فصل؛ شکل ۱۴-۹)، منجر به ترمیم جفت باز ناجور ناقص و معیوب شده که خود منتهی به افزایش میزان جهش همراه با افزایش خطر ایجاد بدخیمی می‌گردد. با این حال، به نظر می‌رسد برخی از جهش‌های بیماری زا در رده زایا دارای اثرات منفی غالب هستند (فصل۲). اگرچه LS بخش کوچکی از CRC را تشکیل می‌دهد که به طور کلی ۳ تا ۵ درصد تخمین زده شده، اما تقریباً ۱۵ درصد از تمام CRCها MSI را نشان می‌دهند، این نسبت در تومورهای افرادی که CRC را در سنین جوانی ایجاد کرده اند بیشتر است. برخی از این افراد در غیاب سابقه خانوادگی CRC، در یکی از ژنهای ترمیم جفت باز ناجور، دارای جهش‌های ارثی ساختاری هستند. آنالیز DNA تومور برای اثبات MSI، یک آزمایش استاندارد است که می‌تواند در مواردی

1- Lynch syndrome
2- DNA Mismatch Repair Genes
3- Polymorphic microsatellite markers
4- Microsatellite instability
5- Mutator genes
6- Proofreading enzymes
7- Loss of function



شکل ۱۶-۱۴، روده بزرگ فرد مبتلا به پولیپوز روده که باز شده است تا وجود پولیپ‌های متعدد در سراسر روده بزرگ نمایان گردد.

که تشخیص LS امکان‌پذیر است استفاده شود. سطوح بالای MSI پیشنهاد کننده وجود جهش‌های مرتبط با LS در نمونه تومور است که برخی از آنها منشاء سوماتیکی دارند، در حالی که در برخی دیگر یک جهش بیماری زا در رده زایا به علاوه "ضربه دوم" در آلل طبیعی وجود دارد. با این حال، اولین خط آزمایش، که اکنون بر روی همه CRCهای تازه تشخیص داده شده به عنوان یک صفحه استاندارد جمعیتی انجام می‌شود، ایمونوهیستوشیمی[1] (IHC) است. با استفاده از بافت توموری که در داخل پارافین قرار دارد، فقدان بیان ژن‌های ترمیم جفت باز ناجور خاص را می‌توان با استفاده از آنتی‌بادی‌هایی علیه پروتئین‌های hMLH1، hMSH2 و hMSH6 و hPMS2 ، مورد آزمایش قرار داد. در محلی که سلول‌های تومور لکه‌دار (رنگ) نمی‌شوند (برخلاف سلول‌های طبیعی اطراف)، فقدان بیان آن پروتئین رخ داده است و احتمالاً نیاز به آنالیز مستقیم ژن و مشورت با متخصص ژنتیک بالینی است. موارد استثنا در مورد فقدان بیان MLH1/PMS2 است، زیرا این را می‌توان به وجود یک جهش سوماتیکی BRAF معروف به V600E نسبت داد. همچنین فقدان بیان پروتئین MLH1/PMS2 نیز ممکن است در نتیجه هایپرمتیلاسیون پروموتر MLH1 باشد. بنابراین قبل از انجام آزمایش رده زایا هنگامی که IHC فقدان بیان MLH1/PMS2 را نشان می‌دهد، ممکن است آنالیز بیشتری انجام داده شود.

سایر سندرم‌های پولیپوز

اگرچه پولیپ‌های مجزای روده شایع می‌باشند و تقریباً در ۱% کودکان دیده می‌شوند، اشکال خانوادگی پولیپوز چندگانه

1- Immunohistochemistry

جدول ۵-۱۴ ژن‌های ترمیم جفت باز ناجور که با سندرم لینچ ارتباط دارند

ژن‌های انسانی	جایگاه کروموزوم	همولوگ E.coli	سندرم لینچ (%)
MSH2	2p22-21	MutS	40
MSH6	2p16	MutS	7-10
MLH1	3p21	MutL	50
PMS2	7p22	MutL	<5
EPCAM	2p21		3–1~

وجود دارند که متفاوت از FAP هستند، ولی هتروژنیتی[2] را نشان می‌دهند.

پولیپوز *MYH*

در یک مطالعه بزرگ، تقریباً ۲۰ درصد از موارد پولیپوز خانوادگی، وراثت غالب و شواهدی از جهش APC را نشان ندادند. از بین این خانواده‌ها، بیش از ۲۰% دارای جهش‌های بیماری زا در ژن MYH بودند و افراد مبتلا هتروزیگوت‌های مرکب[3] بودند. لذا برخلاف سایر حالات پولیپوز که در ادامه به آنها می‌پردازیم، پولیپوز MYH یک صفت اتوزومال مغلوب می‌باشد به همین دلیل به میزان قابل‌توجهی بر مشاوره ژنتیکی و همچنین نیاز به غربالگری در خانوادهای گسترده‌تر، تأثیر می‌گذارد. این ژن که روی کروموزوم 1P33 قرار دارد، همولوگ انسانی mutY در E. coli است. این ترمیم جفت باز ناجور باکتریایی (mutY) همراه با mut M در جهت اصلاح جفت باز ناجور A/G و A/C عمل می‌کند. در تومورهایی که مورد مطالعه قرار گرفتند، افزایش جهش (Transversion) در G:C نسبت به T:A بیشتر در ژن APC مشاهده شد. جهش‌هایی که به‌شکل مؤثری ژن MYH را غیرفعال می‌کنند، منجر به ایجاد نقص‌هایی در مسیر ترمیم برش بازی می‌شوند؛ این حالت شکلی از ترمیم جفت باز ناجور DNA است که به طور غیرمعمول از وراثت اتوزومال مغلوب پیروی می‌کند.

سندرم پولیپوز جوانان

انتقال اتوزومال غالب به خوبی برای نوع نادر پولیپوز جوانان توصیف شده که ممکن است به طرق مختلف از جمله خونریزی همراه با کم خونی، درد، فرورفتگی بخشی از روده به داخل بخشی در مجاورت آن و عدم رشد ایجاد شود. پولیپ‌ها خطر ابتلا

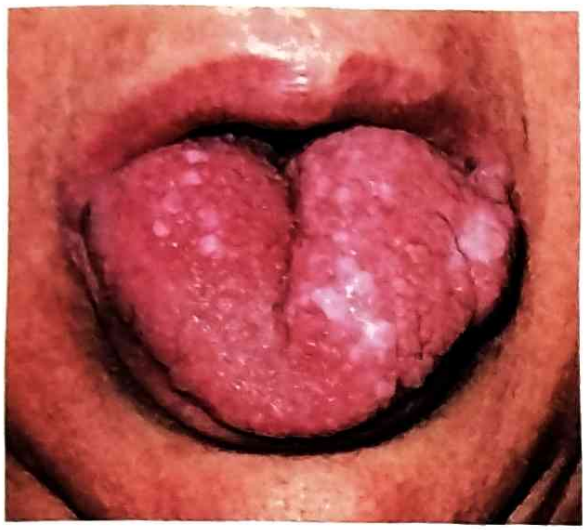
2- Heterogeneity
3- Compound heterozygotes

به سرطان را تقریباً ۱۳ برابر افزایش می‌دهند و پس از تشخیص، باید نظارت منظم (به طور معمول هر ۳ سال) و پلی‌پکتومی یا جراحی پولیپ‌ها انجام شود. میانگین سن تشخیص سرطان در دهه سوم زندگی است، اگرچه اکثر افراد مبتلا تا ۲۰ سالگی دارای پولیپ‌های قابل تشخیص خواهند بود. دو ژن به عنوان عامل ایجاد کننده شناخته شده‌اند: SMAD4 (18q) و BMPR1A (10q22). هر دو جزء مسیر پیام‌رسانی TGF- β هستند. به نظر می‌رسد جهش‌های SMAD4 که تقریباً ۶۰ درصد موارد را تشکیل می‌دهند، دارای پتانسیل بدخیمی بالاتری می‌باشند و احتمال ایجاد تعداد زیاد پولیپ‌های معده را به همراه دارند؛ که برای آنها غربالگری دستگاه گوارش فوقانی (GI)[1] مورد نیاز است. علاوه بر این، ۱۵ تا ۲۲ درصد از بیماران مبتلا به جهش‌های بیماری‌زا SMAD4، دارای ترکیبی از سندرم پولیپوز جوانان[2] و فنوتیپ تلانژکتازی هموراژیک ارثی[3] هستند که از ویژگی‌های مشترک آن می‌توان به تلانژکتازی مخاطی پوستی[4]، اپیستاکسی[5] و ناهنجاری‌های شریانی ریوی[6] اشاره کرد که با فراوانی نسبی بالایی در ارتباط با جهش‌های SMAD4 دیده می‌شوند و پیامدهای مهمی در مدیریت بیماری دارند.

سندرم کاودن

سندرم کاودن که به عنوان سندرم تومورهامارتوم PTEN نیز شناخته می‌شود، الگوی وراثت آن اتوزومال غالب می‌باشد اما بسیار متغیر است. پولیپ‌های گوارشی در اکثر موارد یافت می‌شوند و عموماً هامارتوم‌های خوش خیم هستند، اگرچه آدنوماها، پولیپ‌های جوانان و پولیپ‌های گانگلیون نوروماتوز[7] همه توصیف شده‌اند. لیپوماهای چندگانه با فراوانی بالا ایجاد می‌شوند و مخاط دهان ممکن است ظاهر "سنگ فرشی"[8] داشته باشد (شکل ۱۴-۱۷). سایر یافته‌های پوستی ممکن است شامل تریکیلوموما[9]، پاپیلوماهای صورت و کراتوزهای کف دست[10] باشد. ماکروسفالی قابل توجهی در این بیماری بسیار شایع است. نکته مهم این است که میزان بالایی از سرطان‌های مرتبط وجود دارد که نظارت بر آنها توصیه می‌شود. زنان تا ۸۵ درصد در طول عمر خود در معرض ابتلا به سرطان پستان هستند، با نفوذ ۵۰ درصدی در سن ۵۰ سالگی.

1- Gastrointestinal
2- Juvenile polyposis syndrome
3- Hereditary hemorrhagic telangiectasia phenotype
4- Mucocutaneous telangiectasia
5- Epistaxis
6- Pulmonary arteriovenous malformations
7- Ganglioneuromatous polyps
8- Cobblestone
9- Trichilemmomas
10- Palmoplantar keratosis



شکل ۱۷-۱۴. بیماری کاودن. ظاهر اصطلاحا "سنگ فرشی" زبان.

شکل ۱۸-۱۴. لکه‌های رنگدانه‌ای ملانین که مخاط دهان کودک مبتلا به سندرم پوتز جگر را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این لکه‌ها معمولاً در دوران کودکی در مقایسه با بزرگسالی شایع‌تر هستند. افراد مبتلا در معرض ابتلا به هامارتوم‌های پلی پوئیدی متعدد در سراسر دستگاه گوارش (معده‌ای-روده ای) هستند که ممکن است دچار تغییرات بدخیمی شوند.

بیماری تیروئید شایع است، به ویژه گواتر چند گره‌ای خوش خیم، اما همچنین خطر مادام العمر (۳۵٪) سرطان تیروئید فولیکولار نیز وجود دارد. علاوه بر این، خطر ابتلا به سرطان آندومتر ۲۸% و خطر کارسینوم سلولهای کلیوی ۳۵%، در طول زندگی برآورد می‌شود. همچنین ممکن است بروز CRC و ملانوما افزایش یابد، اگرچه این میزان در سطوح بسیار پایین‌تری از سایر تومورهای مرتبط است. جهش‌های بیماری زا در ژن سرکوبگر تومور PTEN در کروموزوم q2310، که کد کننده تیروزین فسفاتاز است، باعث ایجاد سندرم کاودن می‌شود. نشان داده شده است، یک فنوتیپ مرتبط با بسیاری از ویژگی‌های همپوشان که به نام سندرم Bannayan Riley Ruvalcaba مشهور است، در بسیاری از موارد به جهش‌های

بیماری‌زا در PTEN نسبت داده می‌شود.

سندرم پوتز- جگر

این عارضه نیز که اتوزومال غالب است، با وجود لکه‌های ملانین تیره در لب‌ها، در اطراف دهان (شکل ۱۴،۱۸)، در کف دست و نواحی کف پا و سایر اندام‌ها مشخص می‌شود. اینها معمولاً در دوران کودکی وجود دارند و در بزرگسالی نیز می‌توانند محو شوند و از بین بروند. بیماران اغلب از دوران کودکی به دلیل ایجاد پولیپ‌های متعدد که در سراسر دستگاه گوارش ایجاد می‌شود، با درد کولیک شکمی همراه هستند، اگرچه بیشتر در روده کوچک شایع هستند. با وجود اینکه این پولیپ‌ها هامارتوم هستند، اما خطر قابل توجهی برای تبدیل شدن به بدخیمی وجود دارد. در سایر نقاط بدن، به ویژه پستان، رحم، تخمدان، دهانه رحم و بیضه‌ها، خطر ابتلا به سرطان افزایش می‌یابد که در اوایل زندگی بزرگسالان رخ می‌دهد. غربالگری منظم برای سرطان‌ها در طول زندگی بزرگسالان، اغلب با screen GI در دوران کودکی برای تشخیص و نظارت بر فشار پولیپ از سنین پایین، ضروری است. با این حال روشهای نظارتی مناسب برای همه انواع تومور در دسترس نیست .جهش‌های بیماری زا در ژن سرین ترئونین کیناز، (19p13) STK11، باعث ایجاد سندرم پوتز جگر می‌شود.

سرطان پستان

این شایع ترین سرطان در زنان است و سالانه بیش از ۵۵۰۰۰ تشخیص جدید در انگلستان ایجاد می‌شود - هر سال یک چهارم میلیون مورد جدید در ایالات متحده و تقریباً از هر ۸ زن در جوامع غربی ۱ نفر در طول زندگی خود به این بیماری مبتلا می‌شود. حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد از زنان مبتلا به سرطان پستان دارای سابقه خانوادگی مثبت این اختلال هستند، و خطر برای یکی از خویشاوندان زن زمانی بیشتر است که یک یا چند عامل زیر وجود داشته باشد (۱): تجمع موارد بیماری در خویشاوندان نزدیک زن؛ (۲) سن پایین (کمتر از ۵۰ سال) نمایان شدن بیماری؛ (۳) رخداد بیماری دوطرفه؛ (۴) وقوع سرطان تخمدان؛ (۵) سابقه‌ی سرطان پستان در پدر (یا خویشاوندان نزدیک مرد).

مطالعات مولکولی تومورهای سرطان پستان نواحی زیادی از LOH شامل (با ترتیب کاهش فراوانی) 21q ,3p ,18q ,2q ,19p: 7q ,16q ,13q ,17p ,8p و همچنین چندین ناحیه دیگر با ژن‌های کاندید شناخته‌شده یا محل‌های شکننده را آشکار ساخته‌اند. با توجه به تکثیر و رشد سلول، ژن‌ها و مسیرهای تغییر یافته شامل انکوژن‌های c-MYC, HER2 و RAS، ژن‌های گیرنده‌ی استروژن و ژن‌های سایکلین D1 و E می‌باشند. مشخص شد که یک انکوژن به نام EMSYهمچنین به عنوان C11ORF30 شناخته می‌شود، در ۱۳٪ از سرطان‌های پستان و ۱۷٪ از سرطان‌های تخمدان تکثیر EMSY می‌یابد و هنگام جستجوی توالی‌های DNA که با BRCA2 تعامل دارند، بررسی شد، عملکرد طبیعی EMSY ممکن است خاموش کردن BRCA2 باشد. علاوه براین، ژن‌های سرکوبگر تومور TP53, RB و PTEN و ژن‌های مستعد کننده به سرطان پستان یعنی BRCA1 و BRCA2 اغلب دخیل هستند. از نظر عملی، در شرایط آسیب شناسی بالینی، مارکرهای کلیدی پروتئین مورد ارزیابی HER2، گیرنده‌های استروژن و گیرنده‌های پروژسترون هستند. اگر همه اینها منفی باشد به این معنی است که رشد تومور توسط هورمونهای استروژن و پروژسترون پشتیبانی نمی‌شود، بنابراین تومورها به درمانهایی مانند تاموکسیفن یا هرسپتین پاسخ نمی‌دهند و ممکن است تبدیل به تومورهای تهاجمی‌تری گردند. حدود ۱۰ تا ۲۰ % از سرطان‌های پستان، «منفی سه گانه (TN)[1]»هستند و دست کم یک سوم تومورها در زنان دارای جهش‌های رده زایای TN, BRCA1 می‌باشند.

اگرچه این تومورها فاقد اهداف گیرنده‌های هورمونی طبیعی برای درمان هستند، اما به طور قابل ملاحظه‌ای، کانون تحقیقات هستند. در مورد سرطان‌های پستان TN، در زمینه جهش‌های BRCA1 در رده زایا، به نظر می‌رسد بیماران در مقایسه با پروتکل‌های استاندارد شیمی درمانی پاسخ بهتری به شیمی درمانی مبتنی بر پلاتین دارند. این حساسیت پلاتینی در سرطان‌های تخمدان مرتبط با BRCA نیز به خوبی شناخته شده است. برای آن دسته از سرطان‌های سینه که کمبود نوترکیبی همولوگ را نشان می‌دهند، همانطور که در BRCA انتظار می‌رود، استفاده از مهار کننده‌های PARP امیدی برای آینده است.

ژن‌های *BRCA1* و *BRCA2*

مطالعات خانوادگی شروع زودرس یا قبل از یائسگی سرطان پستان نشان داد که این سرطان در بسیاری از خانواده‌ها همانند یک صفت غالب عمل می‌کند. آنالیز پیوستگی در این خانواده‌ها نشان داد که تمایل به ایجاد سرطان پستان بر روی کروموزوم q ۱۷ نقشه‌برداری شده و نهایتاً منجر به شناسایی ژن BRCA1 گردید. نسبتی از خانواده‌های مبتلا به سرطان پستان با

1- Triple negative

شـــروع زودرس که پیوستگی با این ناحیه نشان ندادند، پیوستگی بـــا کروموزوم q ۱۳ را نشـــان دادند که منتهی به شناســـایی ژن BRCA2 گردید. جهش‌های بیمـــاری‌زا در BRCA1 و BRCA2 حدود ۱۵ درصد موارد ســـرطان پســـتان خانوادگی را تشـــکیل می‌دهنـــد. حاملین جهش‌های بیمـــاری‌زا در BRCA1، ۶۰ تا ۹۰ درصد خطر ابتلا به ایـــن بیماری در طول عمر و همچنین ۴۰ تا ۶۰ درصد خطر ابتلا به سرطان تخمدان را در طول زندگی دارند. خطرات سرطان مادام العمر برای حاملین جهش ژنی BRCA2، با خطر سرطان سینه ۴۵ تا ۸۵ درصد و کمی کمتر سرطان تخمدان ۱۰ تا ۳۰ درصد مشـــابه اســـت. با در نظر گرفتـــن خطر ابتلا به ســـرطان سینه در جمعیت ۱ در ۸ و در سرطان تخمدان ۱ از ۵۰، ژنها به وضوح خطر بالایی را به همراه دارند. علاوه بر این، مردان حامل ژن BRCA2 در طول عمرخود تا ۲۵٪ خطر ابتلا به سرطان پروســـتات را دارند. خطر ابتلا به سرطان پســـتان در مردان، در حاملیـــن جهش‌های BRCA1 و BRCA2 افزایش می‌یابد، اگرچه در حاملین ژن BRCA2 بیشتر است.

خطر متوســـط ژنهای سرطان پستان و میزان خطر عوامل پلی ژنیک

همانطور که قبلاً ذکر شـــد، جهش در ژن‌های ســـرطان با خطر بالا، مانند BRCA1 و BRCA2، تنها بخش کوچکی از موارد ســـرطان پستان خانوادگی را تشکیل می‌دهند. بنابراین، از مراحل اولیه مشـــخص است که ســـایر عوامل ژنتیکی و همچنین شیوه زندگـــی و تأثیرات محیطی، باید نقش علت شـــناختی[1] ایفا کنند. تحقیقات ژنهای دیگری را که در خطر ابتلا به ســـرطان پســـتان ارثی نقش دارند، شناســـایی کرده است، به عنوان مثال PALB2، کـــه با ۳۰ تا ۶۰ درصد خطر ابتلا به ســـرطان پســـتان در طول زندگی همراه است. با این حال، ژنهایی مانند این مورد، تنها راهی کوچک برای درک خطرات فردی هســـتند، زیرا اکثریت قریب به اتفاق مردم در یک ژن خطر بالا یا متوســـط حامل نخواهند بود. بنابراین غربالگری ســـرطان پستان در سطح جمعیت و با افزایش فراوانی بسته به ســـابقه خانوادگی ارائه می‌شود. نگرانی در مورد این روش، خطر خود غربالگری است. تلاش برای متعادل کردن مزایـــای خطر غربالگری، در کنار فراهـــم آوردن نظارت هدفمند برای افـــرادی که در معرض خطر بیشـــتری هســـتند، منجر به افزایش میزان خطرعوامل پلی ژنیک شده است. تعداد فزاینده‌ای از جهش‌های ژنتیکی شـــایع که SNPs نامیده می‌شوند، در خطر ابتلا به سرطان پستان نقش دارند، اگرچه منحصراً میزان و اندازه اثر هر SNP کوچک و پایین اســـت. مشاهده صدها SNPs به طور همزمان امکان محاسبه میزان پلی ژنیک را فراهم می‌کند که به نوبـــه خود می‌تواند برای طبقه بندی بیماران در گروه‌های خطر و اصلاح برنامه‌های نظارت بر ســـرطان پســـتان مورد استفاده قرار گیرد.

سرطان تخمدان

ســـالانه بیش از ۷۰۰۰ تشخیص جدید سرطان تخمدان در انگلســـتان انجام می‌شـــود و تقریباً از هـــر ۵۰ زن ۱ نفر به این بیماری مبتلا می‌شـــود که با افزایش سن میزان بروز آن افزایش می‌یابد. اکثر مـــوارد، تقریباً ۹۰ درصد، در نتیجه تغییرات ژنتیکی در اپیتلیوم ســـطح تخمدان ایجاد می‌شـــوند و به عنوان سرطان تخمدان اپیتلیال شناخته می‌شـــوند، که بیشتر آدنوکارسینوم‌های سروز[2] (به جای سلول شفاف یا مخاطی) هستند که به سرعت در حال رشد و بدخیم و تهاجمی می‌باشند. مانند سایر سرطان‌ها، یک فرآیند چند مرحله‌ای از تغییر و اصلاح ژنتیکی که در نهایت منجر به بدخیمی می‌شـــود، اگرچه در کل به خوبی شناخته نشده است. آنچه مشخص شده است این اســـت که بسیاری از سرطان‌های تخمـــدان در بیماران با جهش‌هـــای BRCA رده‌ی زایا، در واقع با لوله‌های فالوپ شـــروع می‌شـــود. تقریباً ۵ درصد از زنان مبتلا به ســـرطان تخمدان دارای سابقه خانوادگی این اختلال هستند و تخمین زده می‌شـــود که در حدود ۱۵ درصد از تمام سرطان‌های تخمدان مســـتعد جهش‌های تک ژنی هستند، عمدتا جهش‌های BRCA1 و BRCA2، امـــا کمتر در ژنهای مســـئول LS (حدود ۴ درصد موارد) مشـــاهده می‌شود. اگر جهش‌های رده‌ی زایا در این ژن‌های مستعد کننده رخ دهد، ســـن بروز بیماری ۱۵-۱۰ سال زودتر می‌باشد. همانند سرطان پستان، ژن‌های مستعد کننده ابتلا به سرطان تخمدان خفیف[3] شناسایی شده‌اند؛ عبارتند از BRIP1، RAD51C و RAD51D. در خانواده‌هایی که دو یا چند نفر از اقوام درجه یک، مبتلا به ســـرطان تخمدان هستند، بسیاری از مراکز ژنتیک آزمایـــش پنل ژنی[4] را ارائه می‌دهند که شـــامل ژن‌های خطر متوسط در کنار BRCA1/2 و ژن‌های ترمیم جفت باز ناجور اســـت. مهم است که به خاطر داشته باشید که تقریباً ۵٪ دیگر از بیماران مبتلا به سرطان تخمدان دارای یک جهش سوماتیک در BRCA1 یا BRCA2 خواهند بود، بنابراین توجه به آزمایش تومور

1- Etiological

2- Serous adenocarcinomas

3- Moderate ovarian cancer

4- Gene panel testing

نیـــز با توجه به این که نتیجه ممکن اســـت تأثیر قابل توجهی بر مدیریت و استفاده بالقوه از مهارکننده PARP داشته باشد، اهمیت دارد.

سرطان پروستات

سرطان پروستات چهارمین سرطان شایع در جهان است و شایع ترین ســـرطانی است که مردان را درگیر می‌کند. با افزایش سن شایع است و از هر ۹ مرد ۱ نفر در طول زندگی خود تشخیص داده خواهد شـــد، اگرچه کمتر از ۳ درصد در نتیجه تشخیص این بیماری فوت میکنند. تحقیقات در مورد ســـابقه خانوادگی مردان مبتلا به ســـرطان پروستات نشان می‌دهد که نسبت قابل توجهی (تقریبـــاً ۱۵٪) دارای خویشـــاوند درجه یک مبتلا به ســـرطان پروســـتات بوده اند. مطالعات خانوادگی نشـــان داده اســـت که خویشـــاوندان درجه یک مرد مبتلا به ســـرطان پروستات، بین ۲ تا ۵ برابر بیشـــتر از جمعیت عمومی در معرض ابتلا به ســـرطان پروســـتات می‌باشـــند. آنالیز نمونه‌های تومور سرطان پروستات، LOH را در چندین لکوس کروموزومی نشـــان داده اســـت. آنالیز تفکیک مطالعات خانوادگی در ســـرطان پروستات پیشنهاد میکند که یـــک لکوس غالب مســـتعدکننده می‌تواند مســـئول بیماری باشـــد، که ۹ درصد از کل ســـرطان‌های پروستات و تا ۴۰ درصد از سرطان‌های زودهنگام پروســـتات (تشخیص داده شده قبل از ۵۵ سالگی) را شامل می‌شود. مطالعات آنالیز پیوستگی دو لکوس اصلی مســـتعد کننده، سرطان پروســـتات ارثی ۱ و ۲ (HPC1 و HPC2) را شناســـایی کرد، و مطالعـــات همراهی ژنومی تعدادی دیگر از لوکس‌های مستعد کننده با اهمیت متغیر را برجسته کرده است. ممکن است که آزمایش و بررسی لکوس‌های مستعدکننده چندگانه، شناسایی به موقع افراد در معرض خطر را ممکن سازد، می‌توان آنها را تحت نظارت قرارداد، اگرچه این امر هنوز متداول نیســـت. جهش‌های ژن کد کننده ریبونوکلئاز L (RNASEL) در دو خانواده که پیوســـتگی آنها را با لکوس HPC1 در q251 نشان می‌دهد، مشـــخص شدند. جهش‌هایی در ژن ELAC2 در p1117 و لکوس HPC2 یافت شـــده اســـت، و جهش سه ژن - PTEN، MXI1 و - KAI1 درتعداد اندکی از خانواده‌ها با سرطان پروستات خانوادگی شناسایی شده است. بخش کوچکی از سرطان پروستات خانوادگی با جهش‌های BRCA2 مرتبط می‌باشـــند. اگرچه اکثر سرطان‌های پروســـتات در مردان بالای ۶۵ ســـال رخ می‌دهد، اما افرادی که ســـابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پروستات دارند، مطابـــق با اســـتعداد ارثی، در معرض افزایش خطـــر ابتلا به این بیماری در ســـنین نسبتاً کمتری هستند (کمتر از ۵۵ سال). اغلب غربالگری با اندازه‌گیری سطوح آنتی‌ژن اختصاصی پروستات ارائه می‌شود، اما مشـــکلات مربوط به اختصاصیت و حساسیت بدین معناست که تفسیر نتایج اغلب دشوار است، و به طور غیر ضروری ممکن است تحقیقات بیشتری انجام شود. این امکان وجود دارد که تصویربرداری رزونانس مغناطیســـی (MRI). با وجود یا بدون بیوپسی پروســـتات، در آینده به روش غربالگری انتخابی تبدیل شود.

کادر ۱-۱۴ ویژگی‌های مطرح کننده سندرم استعداد ابتلا به سرطان ارثی در یک خانواده

چندین خویشاوند نزدیک (درجه اول یا دوم) با یک سرطان مشترک
چندین خویشـــاوند نزدیک با ســـرطانهای مرتبط (بـــه عنوان مثال، پستان و تخمدان یا روده و آندومتر)
دو نفر از اعضای خانواده با سرطان نادر مشابه
سن غیر معمول و شروع زودتر از موعد
تومورهای دوطرفه در اندام‌های زوج
تومورهای همزمان یا پی در پی
تومورها در دو اندام مختلف در یک فرد

مشاوره ژنتیک در سرطان‌های خانوادگی

شناسایی افرادی که مســـتعد ارثی ابتلا به سرطان هستند معمولاً متکی به داشـــتن سابقه خانوادگی دقیق برای ثبت حضور یا عدم حضور سایر اعضای خانواده با سرطان‌های مشابه یا مرتبط است. بدخیمی‌هایی که در افراد مستعد ایجاد می‌شوند اغلب مشابه مواردی اســـت که به طور کلی در جمعیت عمومی رخ می‌دهند. تعدادی ویژگی دیگر وجود دارد که می‌توانند نشان دهنده سندرم مستعد ابتلا به سرطان ارثی در خانواده باشد (کادر ۱-۱۴).

سندرم‌های مستعدکننده سرطان ارثی

اگرچه بیشـــتر سرطان‌های ناشی از ســـندرم سرطان ارثی در یک لکوس خاص رخ می‌دهد، اما خانواده‌هایی توصیف شـــده انـــد که در آنها ســـرطان‌ها در بیش از یک لکـــوس در یک فرد یـــا در لکوس‌های مختلف در اعضای مختلف خانواده، بیشـــتر از آنچـــه انتظار مـــی‌رود، رخ می‌دهند. از ایـــن خانواده‌ها به عنوان خانواده‌هایی که دارای سندرم مستعد کننده سرطان ارثی هستند، یاد می‌شود. اکثر سندرم‌های مستعدکننده سرطان خانوادگی ارثی نادر که اخیرا مورد شناســـایی قرار گرفته‌اند، به شـــکل غالب به ارث می‌رســـند، به طوری که فرزندان افـــراد مبتلا ۵۰٪ احتمال

شکل ۱۹-۱۴: تریکودیسکوم صورت - پاپولهای کم رنگ و گنبدی شکل که روی سر و گردن بیماران مبتلا به سندرم برت-هاگ-دوب یافت می‌شود. افراد مبتلا در خطر ابتلا به کارسینوم سلول کلیه و همچنین سرطان کلورکتال در برخی از خانواده‌ها هستند.

به ارث بردن ژن را دارند و بنابراین در معرض خطر ابتلا به سرطان قرار دارند (جدول ۴-۱۴ را ببینید). برای پزشک، آگاهی از علائم فیزیکی که ممکن است به تشخیص اشاره کند، مهم است، به عنوان مثال، کیست‌های اپیدرموئید و بیماری دسموئید در FAP، لکه‌های ملانین در اطراف دهان و لب‌ها در سندرم پوتز جگر (نگاه کنید به شکل ۱۸-۱۴)، ماکروسفالی، لیپوماها و زبان سنگفرش شده در سندرم کاودن (شکل ۱۷-۱۴ را ببینید) و پاپولهای پوستی گنبدی شکل، که به آنها تریکودیسکوما گفته می‌شود؛ بر روی صورت و گردن در سندرم برت-هاگ-دوب[1] (شکل ۱-۱۴). پنوموتوراکس می‌تواند در عارضه‌ی آخری یک ویژگی نمایان باشد. سندرمهای شکستگی کروموزومی، که شامل آتاکسی تلانژکتازی و سندرم بلوم است، مستعد بدخیمی است و بیشتر از وراثت اتوزومال مغلوب پیروی می‌کند.

1- Birt-Hogg-Dubé syndrome

جدول ۶-۱۴ خطر مادام العمر سرطان کولورکتال برای یک فرد با توجه به سابقه خانوادگی

خطر جمعیت عمومی	۱ در ۵۰
ابتلاء یک خویشاوند درجه اول	۱ در ۱۷
ابتلاء یک خویشاوند درجه یک و یک خویشاوند درجه دوم	۱ در ۱۲
ابتلاء یک خویشاوند با سن پائین‌تر از ۴۵ سال	۱ در ۱۰
ابتلاء دو خویشاوند درجه اول	۱ در ۶
ابتلاء سه یا چند خویشاوند درجه اول	۱ در ۲

(From Houlston RS, Murday V, Harocopos C, et al. Screening and genetic counseling for relatives of patients with colorectal cancer in a family screening clinic. Br Med J. 1990;301:366–368.)

جدول ۷-۱۴ خطر مادام العمر سرطان پستان در زنان با توجه به سابقه خانوادگی

خطر جمعیت عمومی	۱ در ۸
تشخیص ابتلاء خواهر در سن ۶۵ - ۷۰ سالگی	۱ در ۸
تشخیص ابتلاء خواهر در سن کمتر از ۴۰ سالگی	۱ در ۴
دو خویشاوند درجه یک مبتلای کمتر از ۴۰ سال سن	۱ در ۳

این سندرم‌های مستعد کننده سرطان، خطر ابتلا به تومورهای ثانویه (در سرطان پستان چند کانونی یا دو طرفه) را دارند و عموماً در سنین نسبتاً پائین‌تری در مقایسه با موارد تک گیر روی می‌دهند؛ تومورها ممکن است در نقاط مختلف بدن ظاهر شوند، اگرچه یک نوع سرطان معمولاً غالب است.

استعداد ارثی برای سرطان‌های شایع

اکثریت افرادی که به‌دلیل سابقه خانوادگی مثبت خود در خطر بالای ایجاد سرطان هستند، فاقد سندرم مستعدکننده سرطان می‌باشند. میزان خطر برای افرادی که سابقه خانوادگی یکی از سرطان‌های شایع مانند سرطان روده یا پستان را دارند، وابسته به عواملی می‌باشد؛ به تعداد افراد مبتلا به سرطان در خانواده بستگی دارد، اینکه فرد در معرض خطر چقدر با بستگان مبتلا ارتباط دارد و سن شروع در اعضای خانواده مبتلا. در بیشتر موارد، که این معیارها به طور قانع کننده‌ای برآورده نشده اند، تردید وجود دارد که آیا ژن مستعد سرطان مسئول است یا خیر. در اینجا محقق به داده‌های تجربی بدست آمده از مطالعات اپیدمیولوژیک برای ارائه برآورد خطر (جداول ۶-۱۴ و ۷-۱۴) متکی می‌باشد، اگرچه این ممکن است با استفاده از اندازه‌گیری خطر پلی ژنیک در آینده تغییر کند. با توجه به سرطانهای پستان و تخمدان، سیستم اندازه گیری منچستر[2] (جدول ۸-۱۴) به عنوان

2- Manchester Scoring System

جدول ۸-۱۴ سیســـتم اندازه گیری منچستر برای پیش بینی احتمال شناسایی جهش BRCA1 یا BRCA2، بر اساس اطلاعات سابقه خانوادگی

سرطان، سن تشخیص	BRCA1	BRCA2
زنان	**مردان**	
پستان ۳۰>	۶	۵
پستان ۳۰-۳۹	۴	۴
پستان ۴۰-۴۹	۳	۳
پستان ۵۰-۵۹	۲	۲
پستان ۵۹>	۱	۱
پستان ۶۰>	۵	۸
پستان ۵۹>	۵	۵
تخمدان ۶۰>	۸	۵
تخمدان ۵۹>	۵	۵
پروستات ۶۰>	۰	۲
پروستات ۵۹>	۰	۱
پانکراس	۰	۱
بافت شناسی تومور و مارکرهای زیستی در Index Case		
تنظیم سرطان پستان	اصلاح برای امتیاز دهی	
لوبولار	-۲	۰
فقط DCIS	-۲	۰
Grade 1	-۲	۰
Grade 3	+۲	۰
ER مثبت	+۱	۰
ER منفی	+۱	۰
سه گانه منفی	+۴	۰
HER2 مثبت	-۶	۰
تخمدان: تنظیم برای هر سرطانی در خانواده (تا زمانی که		
سلولهای زایای مخاطی یا تومورهای مرزی	۰	۰
سِروز درجه بالا؛ سن کمتر از ۶۰ سال	+۲	۰
فرزند خوانده، هیچ وضعیت شناخته شده‌ای در خویشاوندان خونی وجود ندارد	+۲	+۲

در سرطان پستان دو طرفه، هر تومور جداگانه شمارش می‌شود و کارسینوم داکتال درجا (DCIS) نیز گنجانده می‌شود. به عنوان مثال در خانواده، پروباند خانومی مبتلا به سرطان سینه در ۲۸ سالگی است (BRCA1,6، BRCA2,5). مادر این خانوم در ۴۶ سالگی مبتلا به سرطان پستان بوده است (BRCA1,3، BRCA2,3)؛ یک خاله‌ی او در ۵۴ سالگی سرطان پستان داشت (BRCA1,2 ،BRCA2,2). علاوه بر این، عمه او نیز در سن ۵۷ سالگی به سرطان پستان مبتلا بود (BRCA1,2، BRCA2,2)، اما این به حساب نمی‌آید زیرا این بالاترین مقدار را در مطالعه مستقیم ارائه نمی‌دهد. بنابراین مقدار کل ۲۱ است که از آستانه ۱۰ درصد ((برابر با نمره ۱۵) برای آزمایش ژنتیک فراتر می‌رود.

DCIS، سرطان داکتال درجا؛ ER، گیرنده استروژن؛ HER2، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسان.

روشی برای تعیین احتمال شناسایی جهش‌های BRCA1 یا BRCA2، بر اساس اطلاعات سابقه خانوادگی و مارکرهای تومور مورد قبول واقع شده است. مقدار بدست آمده، احتمال یافتن یک جهش رده زایا را در یکی از این ژن‌ها، که ممکن است راهنمای آزمایش ژنتیک باشد، مشخص می‌کند - در سراسر انگلستان، به طور کلی ۱۰ درصد آستانه برای آزمایش اعمال می‌شود، که معادل نمره ۱۵ می‌باشد.

غربالگری برای سرطان خانوادگی

پیشگیری یا تشخیص زودهنگام سرطان هدف نهایی غربالگری افرادی است که در معرض ابتلا به سرطان‌های خانوادگی می‌باشند. راههای پیشگیری از سرطانهای خاص می‌تواند شامل تغییر در شیوه زندگی یا رژیم غذایی، درمان دارویی، جراحی پیشگیرانه یا غربالگری باشد. غربالگری افرادی که در معرض ابتلا به سرطان خانوادگی هستند معمولاً به منظور تشخیص بیان فنوتیپی ژنوتیپ (به معنای دیگر، نظارت بر سرطان خاص یا زمینه ساز آن) انجام می‌شود. غربالگری همچنین می‌تواند شامل آزمایش‌های تشخیصی باشد که به‌طورغیرمستقیم ژنوتیپ را آشکار نموده و به‌دنبال سایر خصوصیات بالینی می‌رود که حاکی از وجود یا عدم وجود ژن مورد نظر است. به عنوان مثال، افراد در معرض خطربیماری FAP را می‌توان با بررسی شبکیه چشم از نظر وجود جهش در ژن APC غربالگری کرد، با جستجوی مناطقی از هیپرتروفی مادرزادی اپیتلیوم رنگدانه شبکیه - که به نام CHRPEs شناخته شده اند، صورت می‌گیرد. یافته‌های CHRPEs احتمال هتروزیگوت بودن یک فرد در معرض خطر را برای شکل جهش یافته ژن APC افزایش می‌دهد و بنابراین باعث ایجاد و افزایش پولیپوز و بدخیمی می‌شود. CHRPEsدر افراد مبتلا به FAP هنگامی مشاهده می‌شوند که جهش‌ها در قسمت اول ژن APC رخ می‌دهند. تستهای ژنتیکی پیش بینی کننده قبل از شروع علائم بالینی[1] برای سندرم مستعدکننده سرطان، غربالگری نظارتی هدفمند را تسهیل می‌کند - به عنوان مثال، سرطان کلیه، تومورهای سیستم اعصاب مرکزی و فئوکروموسیتومها در بیماری فون هیپل -لینداو (جدول ۹-۱۴).

اگرچه پتانسیل پیشگیری از سرطان از طریق غربالگری افراد در معرض خطر بالا قابل توجه است، اما باید به خاطر داشت که این امر بر میزان کلی سرطان در جمعیت تأثیر چندانی نمی‌گذارد، زیرا این سندرم‌ها نسبتاً نادر هستند. با این وجود، برای

1- Presymptomatic, or predictive, genetic testing

کادر ۲-۱۴ الزامات آزمایش غربالگری برای افرادی که در معرض خطر سندرم مستعد ابتلا به سرطان خانوادگی هستند یا در معرض خطر بیشتری برای سرطان‌های شایع هستند

- این آزمایش باید بتواند حالات بدخیمی یا پیش از بدخیمی را در مرحله‌ای قبل از ایجاد علائم، با حساسیت و ویژگی بالا ردیابی کند.
- درمان افراد شناخته شده با آزمایش غربالگری باید پیش آگهی را افزایش دهد.
- مزیت تشخیص زودهنگام باید بیشتر از ضررهای احتمالی آزمایش غربالگری باشد.
- آزمایش ترجیحاً باید غیرتهاجمی باشد، زیرا بیشتر افراد در معرض خطر نیاز به نظارت طولانی مدت دارند.
- امکانات کافی برای مشاوره ی قبل از غربالگری و نظارت بعد از آن بایستی در دسترس باشد.

بسیاری از سرطان‌های خانوادگی، اکنون پروتکل‌های غربالگری مورد توافق ملی (و بین المللی) وجود دارد. این موارد باید بر اساس شواهد باشد، همچنین در صورت امکان هزینه اقتصادی را برای هزینه‌های سلامت و بهداشت به ارمغان می‌آورد (کادر ۲-۱۴). در بریتانیا، دستورالعمل‌های غربالگری ارائه شده توسط موسسه ملی سلامت و تعالی بالینی به طور کلی تعیین کننده آنچه در سرویس بهداشت ملی قابل دسترس است، می‌باشد؛ و اینها پیوسته در حال تغییر و تکامل می‌باشند.

چه کسی باید غربال شود؟

در مورد سرطانهای خانوادگی نادر که مستعد ابتلا به سندرم‌هایی مانند FAP، von Hippel -Lindau و MEN هستند، افرادی که باید غربالگری شوند را می‌توان براساس اصول ساده مندلی شناسایی کرد. به عنوان مثال، در مورد Rb، وضعیت پیچیده‌تر است. اگر جهش RB1 مشخص نشده باشد (اگر فرد مبتلا در دسترس نباشد یا فوت شده باشد)، تست ژنتیکی قبل از ظهور علائم ارائه نمی‌شود. برخی از افراد با شکل غیر ارثی دارای تومورهای دوطرفه هستند، در حالی که برخی با شکل ارثی فاقد تومور هستند (یعنی این بیماری غیرقابل نفوذ است) یا دارای تومور یک طرفه می‌باشند. ممکن است تشخیص این که کدام شکل وجود دارد، مشکل باشد و غربالگری خویشاوندان درجه دوم مانند خویشاوندان درجه یک ممکن است مناسب باشد زیرا تشخیص زودهنگام می‌تواند با موفقیت از نابینایی جلوگیری کند. در مورد افرادی که دارای سابقه خانوادگی سرطان‌های شایع نظیر سرطان روده و پستان هستند، میزان خطری که در آن غربالگری

جدول ۹-۱۴ رهنمودهای پیشنهادی غربالگری برای افرادی که در معرض خطر قابل توجهی از سرطان‌های خانوادگی هستند: سندرم‌های خانوادگی مستعد کننده سرطان و سرطان‌های شایع

عارضه/سرطان	تست غربالگری	فراوانی	سن شروع(سال)
سرطان پستان			
ریسک بروز متوسط	ماموگرافی	سالانه	۴۰-۵۰ سالگی و سپس از ۵۰ سالگی هر۳ سال
ریسک بروز بالا(به عنوان مثال، جهش BRCA1/BRCA2؛ ۳۰% خطر مادام العمر)	MRI/ماموگرافی سینه	سالانه	MRI از ۳۰ تا ۵۰ سالگی، ماموگرافی از ۴۰ تا ۷۰ سالگی
پستان/تخمدان			
پستان	MRI/ ماموگرافی	سالانه	همانطور که در بالا ذکر شد، بستگی به سطح خطر دارد
تخمدان	هیچکدام توصیه نمی‌شود		در صورت درگیری کامل خانواده، کاهش خطر توسط جراحی را در نظر بگیرید
سندرم لینچ (HNPCC)			
کلورکتال	کولونوسکوپی	هر ۱۸ ماه تا ۲ سال	۲۵ سالگی
اندومتر	هیچکدام توصیه نمی‌شود		در صورت درگیری کامل خانواده، کاهش خطر توسط جراحی را در نظر بگیرید
تخمدان	هیچکدام توصیه نمی‌شود		در صورت درگیری کامل خانواده، کاهش خطر توسط جراحی را در نظر بگیرید
معده	گاستروسکوپی معمول نیست، اما همه باید غربالگری H.pylori ± درمان ریشه کن کردن را ارائه دهند		
روده ی کوچک	هیچ یک		
کبدی - صفراوی	هیچ یک		
سرطان روده			
خطر بالا- متوسط سرطان روده C	کولونوسکوپی	هر ۵ سال	۵۰-۷۵ سالگی
خطر پایین- متوسط سرطان روده C	کولونوسکوپی	One-off	۵۵ سالگی
پلیپوز آدنوماتوز خانوادگی			
CHRPE a	معاینه شبکیه		دوران کودکی
کولورکتال	سیگموئید/کولونوسکوپی a ,d	سالانه	تقریبا ۱۲سالگی
دوازدهه	گاستروسکوپی	هر۳ سال	۳۰ سالگی
سندرم لی-فرامنی b			
پستان	MRI	سالانه	۲۰ سالگی
سارکوم	MRI کل بدن	سالانه	از زمان تولد
مغز	MRI مغزی	سالانه	از زمان تولد
خون شناسی	هیچ یک		
کورتکس آدرنال	USS شکمی	هر۳ تا ۴ ماه	تولد - ۱۸

پوست	بررسی پوست	سالانه	۱۸ سالگی
نئوپلازی اندوکرین چندگانه			
تیپ ۱	PTH، Ca^{2+}، هورمونهای هیپوفیز، هورمون‌های پانکراس	سالانه	۸–۵۰ سالگی
تیپ ۲	آزمایش تحریک کلسی تونین a	سالانه	از زمان تشخیص
تیروئید مدولاری	تیروئید US	سالانه	قبل از تیروئیدکتومی
فئوکروموسیتوم	VMA ادرار	سالانه	۸ سالگی
آدنومای پاراتیروئید	Ca^{2+}, PO4, PTH	سالانه	۸ سالگی
فون هیپل لینداو			
آنژیوم شبکیه	معاینه شبکیه	سالانه	۵ سالگی
همانژیوبلاستوما	MRI مغز/ستون فقرات	هر ۳ سال	۱۶ سالگی
فئوکروموسیتوم	مت ادرنالین‌های ادراری/پلاسما	سالانه	۸ سالگی
کلیوی	USS شکمی (MRI در صورت وجود ضایعات)	سالانه	۱۶ سالگی
سندرم گورلین (کارسینوم سلول‌های پایه بازدارنده)			
BCCها	نظارت بالینی	سالانه	از زمان تولد
مدولوبلاستوم	نظارت والدین		از زمان تولد
کراتوسیست‌های ادونتوژنیک	بررسی دندانپزشکی ± ارتوپانتوموگرافی	سالانه	از دوران کودکی
سندرم کاودن (suggested) (PTEN)			
پستان	MRI و ماموگرافی	سالانه	MRI از ۳۰–۵۰ سالگی، ماموگرافی از ۴۰–۷۰ سالگی
تیروئید	USS	سالانه	۱۶ سالگی
کلیوی	USS/MRI	سالانه	۴۰ سالگی
اندومتر	توصیه نمی‌شود		بررسی زنان و زایمان خطر جراحی مجدد را کاهش می‌دهد
کلورکتال	کولونوسکوپی		در ۳۵ و ۵۵ سالگی (پیگیری پولیپ در صورت وجود)
سندرم BIRT-HOGG-DUBÉ (SUGGESTED)			
کلیوی	USS	سالانه	۱۸ سالگی
ریه‌ها (کیست ها)	CT پایه	One–off	در زمان تشخیص یا ۲۰ سالگی
کولورکتال (در صورت داشتن سابقه خانوادگی مثبت)	کولونوسکوپی		۵۰/۴۵ سالگی

BCC, Basal cell carcinoma; CHRPE, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium; CT, computed tomography; H. pylori, Helicobacter pylori; HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer; MRI, magnetic resonance imaging; PTEN, phosphatase and tensin homologue; PTH, parathyroid hormone; USS, ultrasonography; VMA, vanillyl mandelic acid.

A: تست برای تشخیص حالت هتروزیگوت.

B: به غیر از غربالگری پستان، غربالگری پیشنهادی دیگر به طور معمول در دسترس نیست.

C: طبق دستورالعمل‌های انجمن گوارش بریتانیا.

D: درافرادی که مبتلا هستند، کولونوسکوپی سالانه قبل از کولکتومی و نظارت مادام العمر، هر۴ تا ۶ ماه از برآمدگی راست روده پس از کولکتومی انجام می‌شود.

توصیه می‌شود (و کمتر از آن غربالگری احتمالاً سودی ندارد)، متفاوت خواهد بود. در هر خطر شدید و بالایی، تصمیم‌گیری معمولاً ساده و آسان است، اما با خطرات سطح متوسط ممکن است در مورد مزایای نسبی و خطرات غربالگری تردید وجود داشته باشد.

غربالگری در چه سنی و چند وقت یکبار صورت میگیرد؟

برنامه‌های غربالگری باید کسانی را که بیشترین ریسک را دارند مورد هدف قرار دهد و همچنین افرادی که در معرض خطر متوسط قرار دارند را پوشش دهد. اکثر برنامه‌های غربالگری سرطان تا بزرگسالی شروع نمی‌شوند، اگرچه استثنائاتی نیز در این مورد وجود دارد، به عنوان مثال در FAP که سیگموئیدوسکوپی برای تشخیص پولیپ‌های راست روده معمولاً از سن ۱۲ سالگی شروع می‌شود. رده سنی ۳۵ تا ۵۰ سال، بیشترین ریسک برای بیشتر استعدادهای ارثی می‌باشد. ولی از آنجایی که سرطان همچنان می‌تواند در سنین بالاتر در افراد در خطر رخ دهد، غربالگری معمولاً بعد از آن ادامه می‌یابد و تمدید می‌شود. در برخی خانواده‌ها، سن شروع سرطان می‌تواند مشخصاً زود باشد و ممکن است در چنین مواردی زمینه‌ای برای انحراف از دستورالعمل‌های ملی وجود داشته باشد. خطر ابتلا به سرطان دوران کودکی، مانند تومور Rb یا Wilms، بدیهی است که باید بسیار متفاوت با آن برخورد شود. فواصل غربالگری ازطریق سابقه طبیعی سرطان خاص تعیین می‌شود. اعتقاد بر این است که ایجاد CRC از یک آدنوم طی چند سال اتفاق می‌افتد و در LS (سندرم لینچ) غربالگری، ۱۸ ماه تا ۲ سال استاندارد مراقبت توصیه شده است. تشخیص زودهنگام در مراقبت از سرطان پستان بسیار مهم است، بنابراین برای افرادی که در معرض خطر بالا هستند، به عنوان مثال حاملین ژن BRCA1 غربالگری با MRI سالانه پستان از ۳۰ سالگی و با اضافه شدن ماموگرافی از ۴۰ سالگی آغاز می‌شود. برای زنانی که بیشتر در معرض خطر متوسط هستند، ماموگرافی سالانه از ۴۰ سالگی توصیه می‌شود.

چه محل‌هایی باید غربال شوند؟

در شرایطی مانند LS، اندام‌های مختلف مانند (عمدتاً) روده بزرگ، همچنین آندومتریوم، تخمدانها و سایر موارد، در معرض خطر بدخیمی قرار دارند. اصول حاکم بر حساسیت و اختصاصیت غربالگری در اینجا مانند سایر نقاط اعمال می‌شود. غربالگری کولونوسکوپی با معیارهای پذیرفته شده مطابقت دارد، اما هنوز هیچ روش غربالگری قابل اعتمادی برای سرطان آندومتر یا تخمدان وجود ندارد. در برخی از خانواده‌های مبتلا به LS، اگر به نظر برسد تظاهرات غیرمعمول مکرر این بیماری وجود دارد، ممکن است غربالگری خاصی از نقاط خاص (مثلاً معده) انجام شود. نمونه مشابه و چشمگیرتر سندرم لی فرامنی است. در بیماران طیف وسیعی از سرطان‌ها ممکن است رخ دهد، اما به جز MRI منظم پستان (از ۲۰ سالگی)، غربالگری دیگری به طور معمول در بزرگسالان توصیه نمی‌شود (جدول ۹-۱۴ را ببینید). این موضوع بسیار مورد بحث است، به ویژه با اشاره به خطر ابتلا به سرطان دوران کودکی مرتبط با این بیماری. در انگلستان یک گروه از استفاده از MRI سالانه کل بدن به همراه ۳ تا ۴ ماه اولتراسوند شکم و معاینه بالینی در کودکان حمایت کرده است، اگرچه این هنوز به طور معمول در سراسر کشور در دسترس نیست.

سرطان کلورکتال

از طریق غربالگری، CRC بیشترین امیدواری را برای پیشگیری دارد. آندوسکوپی روشی حساس و خاص برای بررسی مخاط روده بزرگ است و پلی پکتومی (برداشت پولیپ ها) را می‌توان با سهولت نسبی انجام داد تا غربالگری، تشخیص و درمان همزمان انجام شود. کولونوسکوپی به یک اپراتور ماهر نیاز دارد زیرا این یک روش تهاجمی است و با عوارض ناچیزی به ویژه در افراد مسن همراه است. برای LS، پروتکل غربالگری به خوبی توسعه یافته است (جدول ۹-۱۴ را ببینید)، اما در مواردی که این امر اثبات نشده است، معیارهای تجدید نظر شده آمستردام به تعیین آنچه برای افراد در معرض خطر ارائه می‌شود کمک می‌کند. این معیارهای حداقلی یک نوع سرطان خانوادگی روده بزرگ را نشان می‌دهد:

۱. حداقل سه خویشاوند (دارای نسبت خویشاوندی) مبتلا به سرطان مرتبط با LS، یکی از مبتلایان خویشاوند درجه اول دو نفر دیگر باشد.

۲. حداقل دو نسل متوالی تحت تأثیر قرار گرفتند.

۳. سرطان مربوط به LS قبل از ۵۰ سالگی در حداقل یکی از بستگان تشخیص داده شده است.

۴. تشخیص FAP حذف شده باشد.

در خانواده‌هایی که این معیارها را برآورده می‌کنند، هیچ بحثی در مورد مناسب بودن تست ژنتیک برای جستجوی جهش

رده زایشی در یکی از ژنهای ترمیم جفت باز ناجور وجود ندارد. با این حال، تجمع آشکار کمتر موارد بیماری در بسیاری از خانواده‌ها باید به بررسی تجزیه و تحلیل تومور برای جستجوی MSI[1] و IHC منجر شود.

این اغلب بر اساس دستورالعمل‌های تجدید نظر شده Bethesda، به شرح زیر تصمیم گیری می‌شود:

۱. تشخیص CRC در افراد زیر ۵۰ سال.

۲. وجود تومورهای همزمان، متاکرون کولورکتال، یا سایر تومورهای لینچ، صرف نظر از سن.

۳. CRC با بافت شناسی MSI بالا (به عنوان مثال، لنفوسیت‌های نفوذی تومور) که در بیمارانی کمتر از ۶۰ سال تشخیص داده می‌شود.

۴. CRC در یک یا چند نفر از خویشاوندان درجه یک مبتلا به تومور مرتبط با لینچ؛ که یکی از تومورهای تشخیص داده شده در سن کمتر از ۵۰ سال می‌باشد.

۵. CRC در دو یا چند نفر از خویشاوندان درجه اول یا دوم مبتلا به تومورهای مرتبط با لینچ، در هر سنی تشخیص داده می‌شود.

برای بسیاری از موارد، در نظر گرفتن اینکه چه کسی آنالیز تومور را ارائه می‌دهد، دیگر لازم نیست زیرا غربالگری عمومی، با آزمایش IHC بر روی همه CRCهای تازه تشخیص داده شده، به مراقبت استاندارد تبدیل شده است. همچنین مهم است که در نظر بگیریم که حتی در صورت آزمایش نرمال MSI/IHC، اعضای خانواده هنوز می‌توانند بر اساس سابقه خانوادگی واجد شرایط نظارت بیشتر باشند.

سرطان پستان

در نتیجه مطالعات انجام‌شده که افزایش طول عمر زنانی را نشان می‌دهند که در مراحل زودرس سرطان پستان شناسایی شده‌اند، در انگلستان، غربالگری زنان ۵۰ ساله و بالاتر، (از نظر سرطان پستان) از طریق ماموگرافی منظم، به یک برنامه ملی تبدیل شده است. در زنانی که به دلیل سابقه خانوادگی در معرض خطر ابتلا به سرطان پستان هستند، شواهد متضادی در مورد مزایای نسبی غربالگری با توجه به تعداد دفعات ماموگرافی و احتمال ابتلا به سرطان پستان در فواصل بین روشهای غربالگری یا به عبارت دیگر، سرطان "میان دوره ای"[2] وجود دارد. یکی از دلایل این است که تشخیص میزان سرطان در بافت پستان قبل از یائسگی کمتر از بافت پستان بعد از یائسگی است. همچنین استدلال می‌شود که قرار گرفتن در معرض اشعه مربوط به ماموگرافی سالانه در صورت شروع در سنین پایین می‌تواند مضر باشد و با انجام غربالگری در طولانی مدت خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد. معمولاً ماموگرافی به زنانی با افزایش خطر متوسط ابتلا به سرطان پستان پس از ۴۰ سالگی توصیه می‌شود، زیرا تفسیر ماموگرافی قبل از این سن به دلیل تراکم بافت پستان‌ها دشوار است. برای بیشتر افراد در معرض خطر بالا، MRI از ۳۰ تا ۵۰ سالگی استفاده می‌شود (علاوه بر ماموگرافی از ۴۰ سالگی)، به استثنای سندرم لی-فرامنی که MRI در ۲۰ سالگی شروع می‌شود، و ماموگرافی به دلیل قرار گرفتن در معرض اشعه ممنوع است. باید به زنان آموزش دهند که معاینات پستان را خودشان نیز انجام دهند تا نگرانی‌های بین غربالگری را برجسته کنند.

سرطان تخمدان

سرطان تخمدان، در مراحل اولیه، اغلب بدون علامت است و هنگامی که یک زن علائم خود را نشان می‌دهد، غیرقابل درمان است. موقعیت تخمدان‌ها در داخل لگن و عدم وجود روش غربالگری قابل اطمینان، نظارت را دشوار می‌کند. اولتراسونوگرافی و اندازه گیری سطح Ca-125 به عنوان آزمایش‌های تشخیصی خوبی در نظر گرفته نمی‌شوند، به ویژه این که Ca-125 ممکن است در همه زنان مبتلا به این بیماری افزایش نیافته باشد؛ اگرچه این یک ابزار مفید برای نظارت بر پاسخ و پیشرفت درمان است. استاندارد طلایی برای مدیریت زنان در معرض خطر بالای سرطان تخمدان جراحی با سالپنگوفرکتومی دو طرفه (برداشتن تخمدان‌ها و لوله‌های فالوپ) است. برداشتن لوله‌های فالوپ مخصوصاً مربوط به BRCA است زیرا نشان داده شده است که بسیاری از سرطان‌های تخمدان جهش یافته BRCA از لوله‌های فالوپ منشا می‌گیرند. زمان عمل جراحی، تا حدی بستگی به دلیل افزایش خطر دارد. به عنوان مثال، ما می‌دانیم که در بیماران دارای جهش‌های BRCA1، خطر سرطان تخمدان از ۴۰ سالگی افزایش می‌یابد. در بیماران دارای جهش‌های بیماری زا در BRCA2، این خطر از سن ۵۰ سالگی بارزتر می‌شود.

زمان عمل جراحی باید با خطرات یائسگی زودهنگام با دقت متعادل شود، اگرچه استفاده از درمان جایگزینی هورمون تا سن یائسگی طبیعی قابل قبول است به شرطی که بیمار قبلاً با سرطان پستان استروژن مثبت تشخیص داده نشده باشد.

1- Microsatellite instability (ناپایداری میکروساتلایتی)
2- Interval cancer

چه درمانی مناسب است؟

مداخلــه جراحی درمان انتخابی برای افرادی اســت که در معرض برخی سندرمهای مستعد کننده سرطان خانوادگی هستند - به عنوان مثال، تیروئیدکتومی (برداشــت تیروئید) پیشگیرانه[1] در MEN نــوع ۲ (به ویــژه MEN2B) یا کولکتومی (برداشــت روده) در FAP. جراحی پیشــگیرانه نیز یک گزینه پذیرفته شــده اســت برای کســانی که در ابتلا به یکی از ســرطان‌های شایع (مانند روده بزرگ یا پســتان/تخمدان) ریســک بالایی دارند، اما تصمیم‌گیری پیچیده‌تر و بســتگی به انتخــاب بیمار دارد. گزینه ماســتکتومی (برداشت پستان) پیشگیرانه در زنانی که در معرض خطر بالای ابتلا به سرطان پستان هستند برای برخی از بیماران خوشایند است اما برای برخی دیگر کاملاً بیمناک است و ممکن اســت مدیریت جایگزین در قالب نظارت مکرر ترجیح داده شود. زنانی که حداقل خطر متوســطی برای ابتلا به ســرطان پستان دارند، می‌توانند شیمی درمانی پیشگیری کننده، معمولاً به شکل تاموکســیفن بطور انتخابی انجام دهند، نشان داده شده است که میزان ابتلا به ســرطان پســتان را کاهش می‌دهد، اگرچه بدون عوارض جانبی نیست. برای بیماران در معرض خطر بالای سرطان روده بزرگ، اصلاح رژیم غذایی مانند استفاده از نشاسته غیرقابل هضم و قرص آســپرین روزانه مزایایــی دارد (جدول ۱۰-۱۴). آســپرین در بیماران مبتلا به LS فواید خاصی را نشان داده است، اگرچه دوز مطلوب هنوز مشخص نشده است، اما به احتمال زیاد بخشــی از مراقبت‌های اســتاندارد بیماران مبتلا به این بیماری است.

کســانی که در معرض خطر بالای ابتلا به سرطان هستند، به ویژه آنهایی که دارای غالباً ســندرم مستعد کننده سرطان تک ژن یا یکی از علل تک ژنی ســرطانهای شــایع هســتند، هم از نظر ســلامتی و هم از نظر انتقال بیماری به فرزندان خود نگران هســتند. با این حال، امید زیادی وجود دارد که مدیریت و درمان آینده بسیاری از انواع سرطان تغییر کند.

جدول ۱۰-۱۴

بیماری‌هایی که در آن جراحی پیشــگیرانه یک درمان پذیرفته شده است و درمان‌های پزشکی مورد اســتفاده برای سندرم‌ها ی مستعد ابتلا به ســرطان‌های خانوادگی یا افراد در معرض خطر بیشتر برای سرطان‌های شایع

ناهنجاری	درمان
درمان وابسته به جراحی	
پولیپــوز آدنوماتــوز خانوادگی	کلکتومی کامل
سندرم لینچ	هیسترکتومی کامل ± اوفرکتومی
خانواده‌های سرطان تخمدان/خانواده‌های BRCA	سالپنگووفرکتومی دوطرفه (برداشت تخمدان)
خانواده‌های پرخطر سرطان پستان	ماستکتومی دو طرفه
MEN2	تیروئیدکتومی کامل (زمان تعیین شــده توسط ژنوتیپ)
درمان پزشکی	
سندرم لینچ	آســپرین - کاهش خطر سرطان کولورکتال، دوز مطلوب در دست بررسی است
خانواده‌های سرطان پستان	تاموکســیفن (هنگامی که خطر حداقل متوسط باشد) اجتناب از استفاده طولانی مدت از HRT (استفاده تا سن طبیعی یائسگی قابل قبول است)
سرطان‌های مرتبط با BRCA	مهار کننده‌های PARP

HRT: Hormone replacement therapy; MEN2: multiple endocrine neoplasia type 2; PARP:poly-ADP-ribose polymerase.

1- prophylactic thyroidectomy

مفاهیم بنیادی

۱. سرطان علل ژنتیکی و محیطی دارد.
۲. عوامل ژنتیکی و محیطی در علت سرطان را می‌توان با مطالعات اپیدمیولوژیک، مطالعات خانوادگی و دوقلوها و تجزیه و تحلیل بیماری‌ها، ارتباطات بیوشیمیایی و ویروسی متمایز کرد.
۳. مطالعات بر روی ویروس‌های توموری نشان داد، که ژن‌های موجود در انسان معروف به انکوژن هستند که با تغییر مکانیسم‌های کنترل سلولی در ایجاد سرطان نقش دارند.
۴. مطالعه تومورهای ارثی غالب نادر در انسان، مانند رتینوبلاستوما، منجر به شناسایی ژن‌های سرکوب کننده تومور شده است، مطابق با این فرضیه که ایجاد سرطان مستلزم حداقل دو «ضربه» است. افرادی که در معرض ابتلا به سرطان خانوادگی هستند اولین ضربه را در سلول زایا به ارث می‌برند و دومین ضربه در سلولهای سوماتیک در میتوز رخ می‌دهد. در افراد مبتلا به سرطان‌های تک‌گیر، هر دو «ضربه» در سلولهای سوماتیک رخ می‌دهد.
۵. تجزیه و تحلیل ژنومی DNA تومور، درک ما را در بیولوژی سرطان و تاریخچه طبیعی تومورها دگرگون می‌کند. آگاهی از امضای جهش، اهمیت بار جهش و توانایی شناسایی جهش‌های پیشبرنده سرطان زا، راه را برای پزشکی دقیق یا شخصی باز می‌کند.
۶. به طور مشابه، توانایی تشخیص و تجزیه و تحلیل DNA تومور در گردش، به احتمال زیاد شیوه نظارت و غربالگری سرطان را در آینده تغییر خواهد داد. این می‌تواند برای سرطان‌هایی که به طور معمول در مراحل دیررس بروز می‌کنند بسیار مهم باشد.
۷. ۵ تا ۱۰ درصد از سرطان‌های شایع مانند سرطان پستان و روده، به دلیل یک استعداد ارثی سرطان ایجاد می‌شوند. استعداد خانوادگی به سرطان می‌تواند به عنوان یک استعداد ارثی برای یک نوع سرطان یا برای تعدادی از انواع مختلف سرطان به عنوان بخشی از سندرم مستعد کننده سرطان خانوادگی رخ دهد.
۸. افرادی که در معرض ابتلا به سرطان ارثی هستند می‌توانند از نظر ویژگی‌های مرتبط با سندرم مستعد کننده سرطان خانوادگی یا برای سرطان‌های مربوطه مورد غربالگری قرار گیرند و مدیریت ریسک جراحی برای آنها ارائه شود. این گروهها همچنین برای درمانهای جدید تمرکز دارند، به عنوان مثال، مهار کننده‌های پلی ADP ریبوز پلیمراز در سرطان تخمدان مرتبط با BRCA و استفاده از آسپرین در سندرم لینچ.

سناریو بالینی ۱

زن ۴۰ ساله با آسیت به پزشک عمومی خود مراجعه می‌کند. تحقیقات بیشتر تشخیص سرطان تخمدان سروز درجه بالا را تأیید می‌کند. او هیچ سابقه خانوادگی در زمینه سرطان سینه یا تخمدان ندارد، اما مادر و خاله مادری او در سنین جوانی هیسترکتومی و سالپینگوئوکترکتومی دوطرفه داشتند. در این مورد چه تحقیقات و بررسی‌های ژنتیکی باید ارائه شود و آیا نتایج آن می‌تواند تأثیراتی در درمان داشته باشد؟

سناریوی بالینی ۲

یک زن ۴۳ ساله با تشخیص سرطان کروموفوب کلیه به کلینیک ژنتیک مراجعه می‌کند. شما از پرونده پزشک عمومی یادداشت می‌کنید که او سابقه گواتر چند ندولی داشته است. هیچ سابقه سرطان در خانواده وجود ندارد. نکات کلیدی که باید از تاریخچه و معاینه شما مورد توجه قرار گیرد چیست؟ در صورت وجود، آزمایش ژنتیک چیست؟

نکات بیشتر بدانیم فصل ۱۴ :

چند نکته ار جورد ۲۰۲۰

۱. جابجایی متعادل در سلول سوماتیک گاهی می‌تواند با ایجاد وقفه یا تغییر در ژنها یا توالی تنظیمی آنها سبب بدخیمی شود.
۲. تغییرات سیتوژتیک خاص مشاهده شده در لوسمی و تومور توپر مشخص:

نوع	نقص کروموزومی رایج
لوسمی	
لوسمی میلوئیدی مزمن	T(9:22)(q34;q11)
لوسمی میلوئیدی حاد	T(8:21)(q22;q22)
لوسمی حاد پرومیلوسیتیک	T(15:17)(q22;q11-q12)
لوسمی لنفوسیتی حاد	T(12:21)(q13;q22)
تومور جامد	
لنفوم بورکیت	T(8:14)(q24;q32)
اوینگ سارکوما	T(11:22)(q24;q12)
مننژیوما	مونوزومی ۲۲
رتینوبلاستوما	Del(13)(q14)
تومورویلمز	Del(11)(p13)
نروبلاستوما	تکثیر N-MYC
سرطان پستان	تکثیر HER2/NEU

چند نکته از بخش سرطان تامپسون :

۱. نئوپلازی فرایندی از بیماری است که با تکثیر کنترل نشده سلولی سبب ایجاد یک توده یا تومور مشخص می‌شود.
۲. جهش‌های diver در بروز پیشرفت سرطان نقش دارند و جهش‌های passenger محصول بروز سرطان هستند و خود مستقیما سبب ایجاد نئوپلازی نمی شوند.
۳. Men۲ یا /ادنوماتوز متعدد اندوکرین نوع ۲ از نظر توارث غالب آتوزومی است و با بروز زیاد کارسینومای مدولاری تیروئید شناخته می‌شود و نوع A آن شایع تر است این بیماری اغلب و نه همیشه با فئوکروموسیتوما، ادنومای خوشخیم پراتیروئید یا هر دو همراه است در MEN2B علاوه بر تومورهای موجود

در بیماران مبتلا به MEN2A تومور عصبی خوشخیم به نام نوروما روی سطح مختطی دهان و لبها و در امتداد لوله معده روده دیده می‌شود. جهش ایجاد کننده MEN در ژن RET است. RET یک پروتئین را کد می‌کند که دومن برون سلولی متصل شونده به مولکول پیام رسان و یک دومن تیروزین کینازی دارد و جهش‌های RET که سبب MEN2A می‌شود نوعی جهش نقطه ایی است که رسپتور حتی در غیاب لیگاند فسفوریله شده و مسیر پیام رسانی را به راه می‌اندازد. جهش فقدان عملکرد در ژن RET عامل ایجاد بیکاری هیرشپرونگ است.

۴. جدول درمان سرطان

نوع تومور	ژن راه انداز و جهش	داروی مورد تایید FDA	مکانیسم عمل
سرطان پستان	HER2- تکثیر شده	Trastuzumab	آنتی بادی منوکلونال بر علیه HER2
سرطان سلول غیر کوچک ریه	EGFR- فعال شده	Imatinib - Gefitinib	مهار کننده تیروزین کیناز
CML و تومور استرومایی معده و روده	تیروزین کینازهای گیرنده ایی Ab1،KIT، PDGF	Dasatinib-nilotinib	مهار کننده تیروزین کیناز
سرطان سلول غیر کوچک ریه	جابجایی ALK	Crizotinib	مهار کننده تیروزین کیناز
ملانوم	فعال شدن MEK	Trametinib	مهار کننده سرین ترئونین کیناز
ملانوم	فعالسازی کیناز BRAF	Vemurafenib	مهار کننده سرین ترئونین کیناز

نکاتی از جورد :

نمونه‌هایی از ژنهای سرکوبگر تومور و ژن‌های ترمیم کننده DNA و نقش آنها در سرطانهای ارثی (جدول ۲)

اکثر انکوژنها به عنوان جهش غالب کسب عملکرد عمل می‌کنند که سبب بینظمی در کنترل چرخه سلولی می‌شود. د قیاس با ژنهای تومور ساپرسور اغلب انکوژنها جهش‌های رده زاینده را که سبب بروز سرطان موروثی می‌شود از خود نشان نمی دهند و در عوض جهشهای سوماتیک سبب بروز سرطانهای تک گیر می‌شود.

نکاتی از استراخان

انکوژنهای سلولی و ویروسی (جدول ۳)

چهار روش فعالسازی پروتوانکوژنها (جدول ۴)

نمونه‌هایی از بازآرایی کروموزومی که ژنها ادغامی تومور را ایجاد می‌کند (جدول ۵) :

اغلب miRNA ها روی بیان mRNAی خود اثر تنظیمی کاهشی دارند بنابراین اغلب به عنوان تومور ساپرسور مطرح هستند البته برخی نیز اثر تنظیمی مثبت بر روی هدف خود دارند و ماتوانندنقش انکوژنی داشته باشند جدول زیر نمونه‌های از miRNA نقش انکوژنی دارند را نشان می‌دهد (جدول ۶):

جدول نشان دهنده miRNAهایی است که نقش تومور ساپرسوری دارند (جدول ۷):

در سلول‌های سرطانی با فراوانی بالای ناپایداری ژنومی مشاهده می‌شود که به دو صورت ناپایداری کروموزومی یا CIN و ناپایداری میکروساتلایتی یا MIN می‌باشد. در CIN کاریوتایپ سلول ها غیرنرمال همراه با جابجایی ها، شکستگی ها و وارونگی ها حذف و درج می‌باشد و MIN نوعی ناپایداری در سطح DNA است که در برخی از کارسینوم‌های کلون دیده می‌شود.

افراد نادری هستند که به طور ذاتی برای جهش MMR هموزیگوت می‌باشند این افراد در معرض انواع سرطانها از جمله تومور کلورکتال و مغز هستند. (سندرم Miss match repaire cancer یا سندرم Turcot)

فاکتور Nibrin توسط ATM فسفوریله می‌شود و کمپلکسی با پروتئینهای MRE11 و RAD50 ایجاد می‌کند کمپلکس تشکیل شده مکان آسیب را علامت گذاری می‌کند و سبب فراخوانی آنزیم ترمیم کننده می‌شود و عدم وجود این فاکتور پروتئینی سبب سندرم شکستگی نایخمن (NBS) می‌شود. NBS شبیه AT از نظر علائم بالینی است اما در این بیماران آناکسی وجود ندارد و اینها میکروسفالی و تاخیر در رشد را دارند.

فرایندهای جهشی مختلف سبب ایجاد امضای ویژه یا Signature می‌شود وآنالیز همه جهش‌های نقطه‌ای شامل passenger,driver در سرتاسر پانل تومور می‌تواند امضای تیپیک هر سرطان خا را شناسایی کند.

ژن	عملکرد محصول ژن	بیماری ناشی از جهش ژرمینال
ژنهای تومور ساپرسور		
RB1	مهار پیشروی چرخه سلولی با اتصال به E2F	رتینوبالاستوما، استئوسارکوم
APC	کنش با فاکتور رونویسی بتا کاتنین در سیگنالینگ Wnt	پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی
SMAD4	به عنوان واسطه در مسیر سیگنال TGF-B عمل می‌کند	پولیپوز نوجوانان
NF1	مهار کننده RAS و نوعی القا کننده هیدرولیز GTP	نروفیبروماتوز نوع ۱
NF2	تنظیم پروتئین سایتواسکلتون	نروفیبروماتوز نوع ۲
TP53	به عنوان فاکتور رونویسی و متوقف کننده چرخه سلولی و یا القای آپوپتوز	سندرم لی فرامنی
VHL	پروتئین‌های چند گانه مانند P53، NFKB را تنظیم می‌کند و تنظیم غیر مستقیم HIF1A را انجام می‌دهد.	بیماری وون هیپل لیندا(عامل کیست و سرطان کلیه)
WT1	فاکتور رونویسی انگشت روی، به ژن فاکتور رشد اپیدرمی ول می‌شود.	تومور ویلیمز
CDKN2A (P14,P16)	مهار کننده CDK 4	ملانوم خانوادگی
PTEN	فسفاتاز تنظیم کننده مسیر PI3K می‌باشد.	سندرم کوهدن (سرطان پستان و تیروئید)
CHEK2	عامل فسفوریله کننده BRCA1 , P5	سندرم لی فرامنی
PTCH	گیرنده sonic Hedgehoge	سندرم گورلین (کارسینوم سلول بازال و مدولوبلاستوما)
CDH1	کادهرین E که چسبندگی سلول به سلول را وساطت می‌کند	سرطان معده
DPC4	تبدیل کننده فاکتور TGF-B	پولیپوز نوجوانان
TSC2	تنظیم کننده مسیر Mtor و هدف راپامایسین در میان پستانداران	توبراسکلروزیس
ژنهای ترمیم DNA		
MLH1	ترمیم جهت شدن ناجور DNA	HNPCC
MSH2	ترمیم جهت شدن ناجور DNA	HNPCC
BRCA1	تعامل با مجموعه پروتئین ترمیم DNA به نام BRCA2/ RAD51	سرطان سینه و تخمدان خانوادگی
BRCA2	برهمکنش با پروتئین ترمیم DNA به نام RAD51	سرطان سینه و تخمدان خانوادگی
ATM	پروتئین کیناز و عامل فسفوریله کننده BRCA1 در ضمن پاسخ به آسیب DNA	آتاکسی تلانژکتازی و شواهد ضد و نقیضی برای دخالت مستقیم در سرطان سینه وجود دارد.
XPA	ترمیم برش نوکلئوتیدی	گزرودرماپیگمنتازوم

جدول ۲

Table 19.1 Viral and cellular oncogenes

Function	Cellular gene	Location	Viral oncogene	Animal source
SECRETED GROWTH FACTORS				
Platelet-derived growth factor B subunit	PDGFB	22q13.1	v-sis	Simian sarcoma
CELL SURFACE RECEPTORS				
Epidermal growth factor receptor	EGFR	7p11.2	v-erbb	Chicken erythroleukemia
Macrophage colony-stimulating factor receptor	CSF1R	5q32	v-fms	McDonough feline sarcoma
SIGNAL TRANSDUCTION COMPONENTS				
Cytoplasmic tyrosine kinase	ABL1	9q34.1	v-abl	Abelson mouse leukemia
Small GTPase	HRAS	11p15.5	v-ras	Harvey rat sarcoma
Small GTPase	KRAS	12p12	v-ras	Kirsten mouse sarcoma
TRANSCRIPTION FACTORS				
AP-1	JUN	1p32.1	v-jun	Avian sarcoma 17
MYC	MYC	8q24.21	v-myc	Avian myelocytomatosis
MYB	MYB	6q22	v-myb	Avian myeloblastosis
FOS	FOS	14q24.3	v-fos	Mouse osteosarcoma

جدول ۳

Table 19.2 Four ways of activating (proto)oncogenes

Activation mechanism	Oncogene	Tumor
Amplification	ERBB2 (HER2)	Breast, ovarian, gastric, non-small-cell lung, and colon cancer
	MYCN	Neuroblastoma
Point mutation or small intragenic deletion	HRAS	Bladder, lung, and colon cancer; melanoma
	KIT	Gastrointestinal stromal tumors, mastocytosis
	EGFR	Non-small-cell lung cancer
Chromosomal rearrangement creating a novel chimeric gene	BCR-ABL1	Chronic myelogenous leukemia (see also Table 19.3)

جدول ۴

Table 19.3 Examples of chromosomal rearrangements that produce tumorigenic fusion genes

Tumor	Rearrangement	Chimeric gene	Nature of chimeric product
CML	t(9;22)(q34;q11)	BCR– ABL1	TK
AML	t(16;21) (p11;q22)	FUS– ERG	TF
Acute promyelocytic leukemia	t(15;17) (q22;q12)	PM– RARA	TF + RAR
Pre-B-cell ALL	t(1;19) (q23;p13.3)	E2A– PBX1	TF
	t(12;21) (p13;q22)	ETV6– RUNX1	TF
ALL	t(X;11)(q13;q23)	MLL– AFX1	TF
	t(4;11)(q21;q23)	MLL– AF4	TF
	t(9;11)(p2;q23)	MLL– AF9	TF
	t(11;19) (q23;p13)	MLL– ENL	TF
Ewing sarcoma	t(11;22) (q24;q12)	EWS– FLI1	TF
Ewing sarcoma (variant)	t(21;22) (q22;q12)	EWS– ERG	TF
Malignant melanoma of soft parts	t(12;22) (q13;q12)	EWS– ATF1	TF
Desmoplastic small round cell tumor	t(11;22) (p13;q12)	EWS– WT1	TF
Liposarcoma	t(12;16) (q13;p11)	FUS– CHOP	TF
Alveolar rhabdomyosarcoma	t(2;13)(q35;q14)	PAX3– FOXO1	TF
Papillary thyroid carcinoma	inv(1)(q21;q31)	NTRK1– TPM3 (TRK oncogene)	TK
Papillary thyroid carcinoma	inv(10) (q11.2;q21.2)	CCDC6– RET	TK
Non-small-cell lung cancer	inv(10) (p11.2;q11.2)	KIF5B– RET	TK
Non-small-cell lung cancer	inv(2)(p1;p3)	EML4– ALK	TK
Prostate cancer	del(21q22)	TMPRSS2– ERG	TF

جدول ۵

Table 19.4 Examples of micrornas that act as oncogenes

miRNA	Targets	Involvement in cancers
miR-17-92 cluster	TP63, E2F1, CDKN1A, BCL2L11	Up-regulated in lung and colon cancer, as well as lymphoma, medulloblastoma, and multiple myeloma
miR-21	PTEN, PDCD4	Over-expressed in multiple solid tumors
miR-106b-93-25 cluster	CDKN1A, BCL2L11	Over-expressed in multiple solid tumors and multiple myeloma
miR-155	INPP5D, CEPBP, SPI1, ESPL1, PICALM	Up-regulated in breast, lung, colon, and pancreatic tumors and hematopoietic malignancies
miR-221 and miR-222	PTEN, TIMP3, CDKN1B, CDKN1C, BCL2L11, DDIT4, FOXO3	Up-regulated in multiple solid tumors and in chronic lymphocytic leukemia

جدول ۶

Table 19.6 Examples of micrornas that act as tumor suppressor genes

miRNA	Targets	Involvement in cancers
Let-7 family	RAS, MYC, HMGA2	Down-regulated in multiple solid tumors and hematopoietic malignancies
miR-15-16 cluster	CCND1, WNT3A	Translocated and down-regulated in hematopoietic malignancies; down-regulated in pituitary, prostate, and pancreatic tumors
miR-34 family	CCNE2, MET, BCL2, MYCN, NOTCH1/2, CDK4/6	Down-regulated in pancreatic cancer and Burkitt lymphoma
miR-203	ABL, TP63	Down-regulated in multiple solid tumors and hematopoietic malignancies

جدول ۷

برخی از تومورها شواهدی از تغییرات ژنتیکی هماهنگ در مقیاس بزرگ را نشـــان می‌دهند و گاهی اوقت یک رویداد منفرد می‌تواند تعداد زیادی جهش تولید کند :

سیکل‌های breakage–fusion–bridge یک پیامد کلاسیک بازآرایی می‌باشـــد که کروموزوم دی ســـانتریک تولید می‌کند و این کروموزومها در جهت مخالف توســـط دو ســـانترومر کشیده شده تشـــکیل پل می‌دهند و نهایتا پل شکسته می‌شود و قطعات منوسنتریک ایجاد می‌کند

در کروموپلکســـی یک ســـلول توموری دارای بـــاز آرایی کروموزومی متعدد اســـت مثلا اگر کروموزوم A,B دچار جابجایی شوند، به جای اینکه انتهاهای شکسته باقی مانده بهم ول شوند تا یک جابجایی دو طرفه متداول شکل بگیرد ممکن است جابجایی تازه با کروموزوم C,D تشـــکیل دهند. و در نتیجه کروموزومهای بیشتری در بازآرایی ها شرکت می‌کنند.

کروموتریسپســـیس:زمانیکه یک کرومـــوزوم منفرد ده ها تا صدها ازآرایی نشـــان می‌دهد و نســـبت به کروموپلکسی تعداد کمتـــری از کرومـــوزوم درگیر می‌شـــوند اما تعـــداد بازآرایی ها بیشـــتر اســـت. اغلب ترکیب کاملی از حذف و مضاعف شدگی و معکوس شـــدگی دیده می‌شـــود و کروموتریپسیس در ۲–۳ درد اغلب سرطانها دیده شده و سرطانهای استخوان فراوانی بالایی از کروموتریپسیس دارند

Kataegis ایجاد تعداد زیادی از جهش‌های خوشـــه ای در

نواحـــی به اندازه کیلوباز تا مگاباز در اثر یک رویداد منفرد اســـت و علت احتمالی آن فعالیت ســـیتیدین دآمیناز APOBEC بر روی DNA تک رشـــته ایی است که به دنبال شکست دو رشته ایی یا فروریختن چنگال همانند سازی ایجاد شده است.

نمونه‌های از درمان هدفمند سرطان :

Table 19.9 Examples of targeted cancer therapeutics

Tissue/cancer	Brand name (generic name)	Protein target	Mode of action
		SMALL-MOLECULE DRUGS	
Breast	Many brands (tamoxifen)	Estrogen receptor (ER) in ER-positive breast cancers	Blocks ER, preventing growth signals
Leukocytes/leukemia	Glivec® (imatinib)	BCR–ABL1 fusion protein	Inhibits abnormal signaling by fusion protein tyrosine kinase
Skin/melanoma	Zelboraf® (vemurafenib)	BRAF V600E mutant protein	Specifically inhibits V600E mutant BRAF, triggers apoptosis
Non-small-cell lung cancer	Xalkori® (crizotinib)	EML4–ALK fusion protein	Inhibits abnormal signaling by fusion protein tyrosine kinase
Ovarian (advanced)	Lynparza® (olaparib)	PARP1 enzyme	Blocks repair of DNA breaks in BRCA1-mutant cancers
Lung/various	Iressa® (gefitinib)	Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutants	Binds cytoplasmic part of EGFR, blocks signaling
Lung/various	Tarceva® (erlotinib)	EGFR mutants	Binds cytoplasmic part of EGFR, blocks signaling
Various advanced cancers	Tagrisso® (osimertinib)	EGFR T790M mutant	Binds cytoplasmic part of T790M mutant EGFR, blocks signaling
		MONOCLONAL ANTIBODIES	
Breast	Herceptin® (trastuzumab)	EGFR on HER2-positive cells	Attaches to receptor, identifies the cell as a target for the immune system
Skin/melanoma	Yervoy® (ipilimumab)	CTLA4 T-cell inhibitor	Absence of CTLA4 stimulates T cells to attack cancer cells
Skin/melanoma	Opdivo® (nivolumab)	PD-1 T-cell inhibitor	Absence of PD-1 stimulates T cells to attack cancer cells
	Mabthera®	CD20 B-cell surface	Binds to CD20, identifies cells as

فصل ۱۵

فارماکوژنومیک، پزشکی شخصی و درمان بیماری‌های ژنتیکی

-کارهای اندکی انجام شده و کارهای بسیاری هنوز انجام نشده اند.
(الکساندر گراهام بل)

-اگر نمی‌توانید پرواز کنید، بدوید، اگر نمی‌توانید بدوید، راه بروید، اگر نمی‌توانید راه بروید، پس بخزید، اما هر کاری که باید، انجام دهید تا به جلو حرکت کنید.

(مارتین لوتر کینگ، جونیور)

فارماکوژنومیک (Pharmacogenomics)

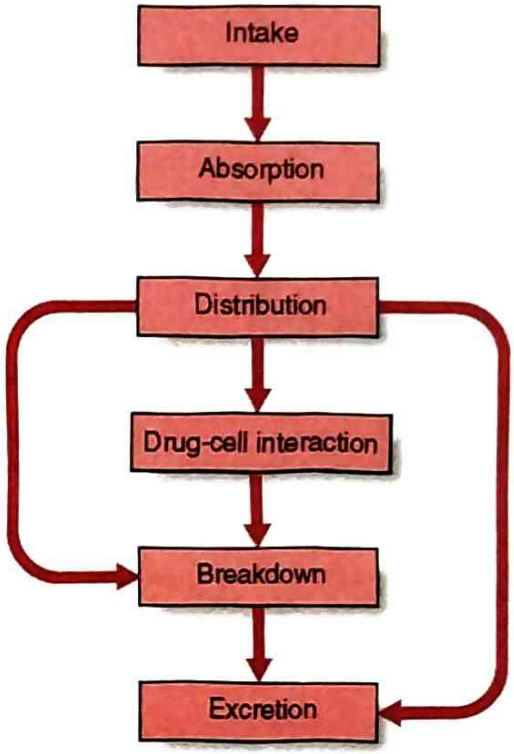
دنیای ژنتیک / ژنومیک انسانی تا حد زیادی از استفاده از اصطلاح فارماکوژنتیک به فارماکوژنومیک تغییر کرده است. تفاوت در این اصطلاحات، باید گفت، تا حدودی متفاوت است، اما فارماکوژنومیک تأکید فعلی بر جستجوی درک بهتر ارتباط ژنوم با تغییرات حساسیت فردی نسبت به اثرات یک داروی خاص را نشان می‌دهد، به ویژه تعامل بین دارو و کل ژنوم. فارماکوژنتیک، که توسط ووگل -Vogel- در سال ۱۹۵۹ معرفی شد، برای توصیف تأثیر ژن‌ها بر اثربخشی و عوارض جانبی داروها بکار می‌رود. بنابراین بسیاری، اصطلاح جدید را فراگیرتر می‌دانند. اگر تغییرات توالی DNA پلی‌مورف در ناحیه کد کننده یا مناطق تنظیم کننده ژن‌ها رخ دهد، احتمالا با تغییرعملکرد، فعالیت یا سطح بیان، منجر به تغییراتی در محصول ژن می‌شود. آنالیز خودکار پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی گسترده ژنوم (فصل۱) امکان شناسایی ژن‌های دخیل در متابولیسم دارو، انتقال و گیرنده‌هایی را که به احتمال زیاد در تعیین تنوع در اثربخشی، عوارض جانبی و سمیت دارو نقش دارند، فراهم می‌کند. امکان استفاده از توالی‌یابی ژنوم به عنوان یک آزمایش تشخیصی بالینی معمول، امکان ایجاد مشخصات فارماکوژنومیک شخصی خود را برای ارائه اطلاعات، در مورد دُز مطلوب دارو یا احتمال وقوع عوارض جانبی ایجاد می‌کند.

مهم است بدانیم که تنوع فردی در حساسیت به دارو می‌تواند نتیجه فاکتورهایی باشد که ژنتیکی نیستند. به عنوان مثال، جوانان و بزرگسالان، هر دو به مورفین و مشتقات آن بسیار حساس هستند، همانطور که افراد مبتلا به بیماری کبدی، به آنها حساس می‌باشند. با این حال، تفاوت‌های فردی در پاسخ به داروها در انسان اغلب به صورت ژنتیکی تعیین می‌شوند. کل این زمینه از آن جهت اهمیت دارد که واکنش‌های جانبی (عوارض جانبی) داروها عامل اصلی مرگ ومیرهستند و تنها بخشی از بار بیماری‌های یاتروژنیک (بیماریهای القا ده با مصرف دارو م) هستند که برای مراقبت‌های بهداشتی بسیار هزینه‌بر می‌باشند.

ژنوم انسان حداقل به سه طریق بر روی اثرات داروها تأثیر می‌گذارد. روش اول، فارماکوکینتیک می‌باشد، که متابولیسم داروها از جمله جذب داروها، تبدیل آنها به متابولیت‌های فعال و سم‌زدایی یا تجزیه آنها را توصیف می‌کند. روش دوم، فارماکودینامیک به تعامل بین داروها و اهداف مولکولی آنها اشاره می‌کند. یک مثال می‌تواند اتصال یک دارو به گیرنده خود باشد. روش سوم، مرتبط با داروهای مسکن (palliative drugs) می‌باشد، که مستقیماً بر روی عامل بیماری تأثیر نمی‌گذارند، بلکه بر روی علائم آن اثر دارند. به عنوان مثال، مسکن‌ها بر علت درد تأثیر نمی‌گذارند، بلکه فقط بر درک درد در مغز تأثیر می‌گذارند.

متابولیسم دارو

متابولیسم یک دارو از دنباله‌ای مشترک از رویدادها پیروی می‌کند (شکل ۱-۱۵). یک دارو ابتدا از روده جذب می‌شود، وارد جریان خون می‌شود و در بافت‌های مختلف و مایعات بافت، توزیع و تقسیم می‌شود. تنها بخش کوچکی از دوز کل دارو مسئول ایجاد یک اثر دارویی خاص است، که بیشتر آن تجزیه شده یا بدون تغییر دفع می‌شود.



شکل ۱-۱۵: مراحل متابولیسم یک دارو

تغییرات بیوشیمیایی

فرآیند تجزیه واقعی که معمولاً در کبد انجام می‌شود، در مورد داروهای مختلف متفاوت است. برخی کاملاً به دی‌اکسید کربن، اکسید می‌شوند که از طریق ریه‌ها دفع می‌گردد. داروهای دیگر به اشکال تغییریافته و از طریق کلیه به داخل ادرار یا توسط کبد به داخل صفرا و از آنجا با ورود به مدفوع دفع می‌شوند. بسیاری از داروها متحمل تغییرات بیوشیمیایی می‌شوند که حلالیت آنها را افزایش می‌دهند؛ که نتیجه آن دفع راحت‌ترو سریع ترآنها می‌باشد. یکی از تغییرات مهم بیوشیمیایی بسیاری از داروها، هم‌یوغی (کونژوگاسیون) است که مستلزم اتصال دارو با اسید گلوکورونیک کربوهیدراتی می‌باشد. هم‌یوغی با گلوکورونید اساساً در کبد رخ می‌دهد. حذف مورفین و مشتقات آن، نظیر کدئین، تقریباً به‌طور کامل وابسته به این فرآیند است. ایزونیازید که در درمان سل مورد استفاده قرار می‌گیرد، و تعدادی از داروهای دیگر، شامل سولفونامیدها، با ورود یک گروه استیل به داخل مولکول دچار تغییرات بیوشیمیایی می‌شوند، که این فرآیند بنام استیلاسیون شناخته می‌شود (شکل ۲-۱۵).

کینتیک متابولیسم دارو

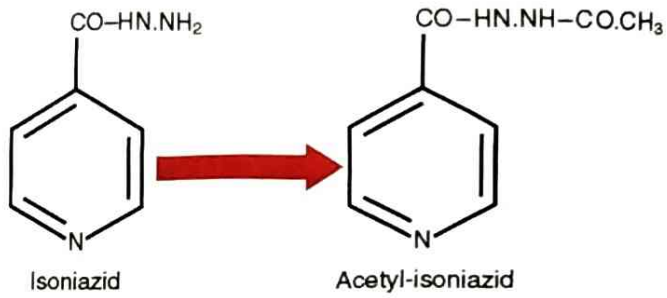
مطالعه متابولیسم و اثرات یک داروی خاص معمولاً مستلزم تجویز یک دُز استاندارد از دارویی خاص و سپس بعد از یک فاصله زمانی مناسب، تعیین پاسخ، اندازه‌گیری میزان داروی موجود در گردش خون یا تعیین میزان متابولیسم آن می‌باشد. این مطالعات نشان می‌دهند که تنوع قابل‌توجهی در نحوه پاسخ افراد مختلف به داروهای خاص وجود دارد. این تنوع در پاسخ‌دهی می‌تواند پیوسته یا ناپیوسته باشد. اگر آزمایش پاسخ به دُز بر روی افراد زیادی انجام شود، نتایج آنها را می‌توان ترسیم کرد، که چندین پاسخ احتمالی قابل مشاهده است (شکل ۳-۱۵). در تغییرات پیوسته، نتایج یک توزیع زنگوله‌ای یا نمایی دارند. در تنوع ناپیوسته، این منحنی دونمایی و گاهی حتی سه‌نمایی است. یک پاسخ ناپیوسته، متابولیسم دارویی را که بصورت تک‌ژنی کنترل می‌شود، پیشنهاد می‌کند. برای مثال، در صورتی که متابولیسم طبیعی یک دارو تحت کنترل ژن غالب، R باشد و اگر برخی از افراد به‌دلیل این که برای یک ژن مغلوب، r هموزیگوت هستند، قادر به متابولیزه نمودن این دارو نباشند، افراد شامل سه دسته خواهند بود: RR، Rr و rr. در صورتی که پاسخ‌های RR و Rr غیرقابل‌تمایز باشند، یک توزیع دونمایی به‌دست خواهد آمد. در صورتی که RR و Rr قابل تمایز باشند، یک توزیع سه‌نمایی وجود خواهد داشت و هر قله یا نما اشاره به یک ژنوتیپ متفاوت خواهد نمود. یک توزیع تک‌نمایی به معنی آن است که متابولیسم داروی مورد نظر تحت کنترل ژن‌های متعددی قرار دارد؛ یعنی چندژنی (فصل ۱۰) است.

تنوع‌های ژنتیکی آشکار شده توسط اثرات داروها

از جمله شناخته شده ترین مثال‌های دارویی که باعث آشکارشدن تنوع‌های ژنتیکی در پاسخ هستند، می‌توان به ایزونیازید، پریماکوئین، داروهای ضدانعقاد کومارینی، داروهای بیهوشی خاص، تیوپورین‌ها و دبریزوکوئین اشاره کرد.

فعالیت N-استیل‌ترانسفراز

ایزونیازید یکی از داروهایی است که مورد استفاده درخط اول در جلوگیری و درمان سل می‌باشد. این دارو به سرعت از روده (مجاری گوارشی) جذب می‌شود و سبب ایجاد سطح اولیه بالا در خون می‌گردد، که به آهستگی با غیرفعال‌شدن و دفع دارو، کاهش می‌یابد. متابولیسم ایزونیازید امکان تمایز دو گروه را فراهم می‌سازد: غیرفعال‌کننده‌های سریع و آهسته. در مورد اول، سطح دارو در خون پس از دُز خوراکی به سرعت کاهش می‌یابد؛ در مورد دوم، سطح دارو در خون برای مدتی بالا باقی می‌ماند. مطالعات خانوادگی نشان داده‌اند که غیرفعال‌کننده‌های آهسته ایزونیازید،

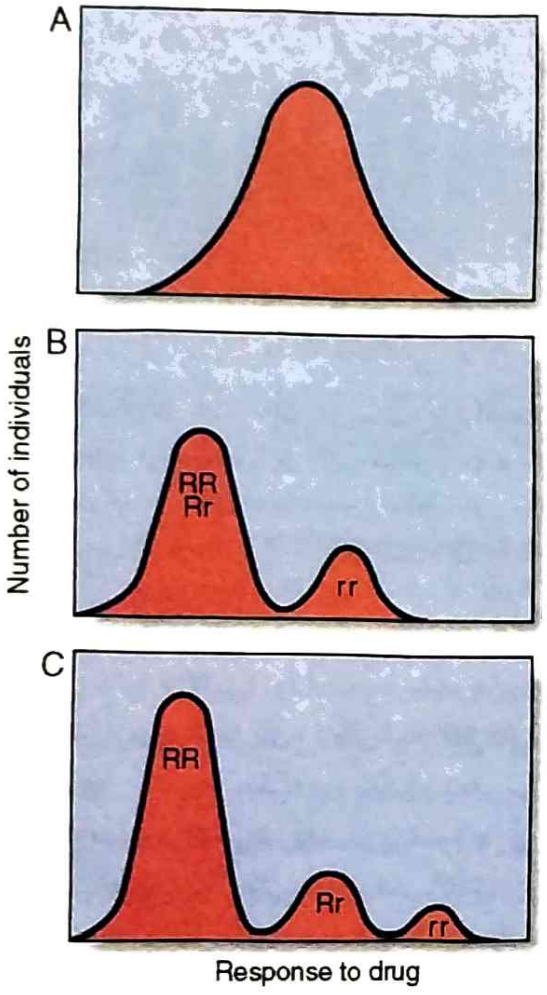


شکل ۲-۱۵، استیلاسیون داروی ضد سل ایزونیازید

برای یک آلل اتوزومال مغلوب که آنزیم کبدی N-استیل‌ترانسفراز با میزان فعالیت کمتر را ایجاد می‌کند هموزیگوت هستند. فعالیت N-استیل‌ترانسفراز در جمعیت‌های مختلف، متفاوت می‌باشد. برخلاف ژاپنی‌ها که غالباً غیرفعال‌کننده‌های سریع هستند، در ایالات متحده آمریکا و اروپای غربی حدود ۵۰% از جمعیت، غیرفعال‌کننده‌های آهسته می‌باشند.

در برخی افراد، ایزونیازید می‌تواند عوارض جانبی نظیر پلی‌نوریت، ناهنجاری شبه اریتماتوز لوپوس سیستمیک یا آسیب کبدی را ایجاد کند. در مقایسه با غیرفعال‌کننده‌های سریع، با دُزهای برابر، مقادیر خونی ایزونیازید در غیرفعال‌کننده‌های آهسته برای مدت طولانی‌تری بالاتر باقی می‌ماند. غیرفعال کننده‌های آهسته به طور قابل‌توجهی بیشتر در معرض ایجاد عوارض جانبی در همان دُزهایی هستند که غیرفعال کننده‌های سریع برای اطمینان از سطح کافی خون برای درمان موفقیت‌آمیز سل نیاز دارند. در مقابل، غیرفعال کننده‌های سریع در معرض خطر بیشتری برای آسیب کبدی ناشی از ایزونیازید هستند. تعدادی از داروهای دیگر نیز توسط- N استیل‌ترانسفراز متابولیزه می‌شوند و بنابراین غیرفعال‌کننده‌های آهسته ایزونیازید نیز احتمال بیشتری دارد که عوارض جانبی را نشان دهند. این داروها شامل هیدرالازین به‌عنوان یک داروی ضدفشار خون بالا و سولفاسالازین به‌عنوان یک مشتق سولفونامیدی مورد استفاده در درمان بیماری کرون می‌باشند.

مطالعات انجام‌شده در سایر گونه‌های حیوانی، منتهی به کلون‌سازی ژن‌های مسئول فعالیت N-استیل‌ترانسفراز در انسان شده‌اند. این مطالعات سبب آشکارسازی وجود سه ژن شده که یکی از آنها بیان نمی‌شود و یک ژن کاذب (NATP) است، ژن دیگر از نظر فعالیت تفاوتی را بین افراد مختلف نشان نمی‌دهد (NAT1) و ژن سوم (NAT2) که جهش در آن مسئول تنوع چندشکلی (polymorphic variation) ارثی است. گزارش شده است که این جهش‌های ارثی در NAT2، خطر ایجاد تعدادی از

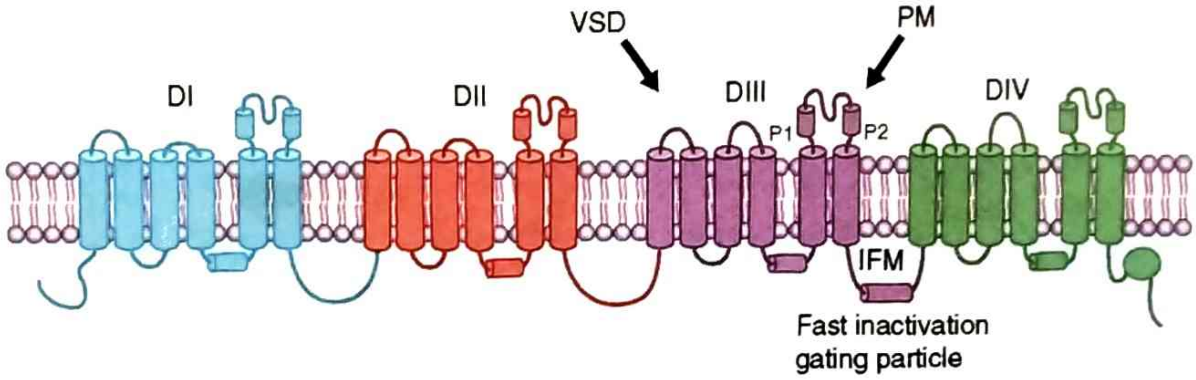


شکل ۳-۱۵، انواع مختلف پاسخ‌ها به داروهای متفاوت که مطابق با کنترل چندژنی و تک‌ژنی متابولیسم دارو می‌باشند. (A) تنوع پیوسته، کنترل چند عاملی متابولیسم دارو. (B)، تغییرات دونمایی ناپیوسته. (C)، تغییرات سه‌نمایی ناپیوسته.

سرطان‌ها، شامل سرطان‌های مثانه، کولورکتال، پستان و ریه را تغییر می‌دهد. تصور می‌شود که این موضوع به‌واسطه تفاوت‌هایی در استیلاسیون کارسینوژن‌های آروماتیکی و کارسینوژن‌های آمینی‌هتروسیکلیک می‌باشد.

کانال سدیم و حالت‌های فعال سازی

"فعال شدن سریع (یا تند) و آهسته" این اصطلاح همچنین در رابطه با کانال‌های سدیم با ولتاژ (Nav) استفاده می‌شود. این کانالها نقشهای اساسی و تخصصی در سیگنالینگ الکتریکی دارند؛ فعال سازی سریع باعث افزایش فاز بالقوه پتانسیل عمل می‌شود و به دنبال آن فرآیندهای غیرفعال سازی سریع و آهسته انجام می‌شود. غیرفعال سازی سریع باعث کاهش هدایت داخلی یون‌های سدیم () در میلی‌ثانیه می‌شود، که به سلول‌ها اجازه می‌دهد تا دوباره قطبی شوند. سپس کانالهای Nav برای فعالسازی



شکل ۴-۱۵: نمای شماتیک منافذ کانال سدیم با ولتاژ (Nav) که زیر واحد α را تشکیل می‌دهد (زیر واحد β نشان داده نشده است). یک جهش بیماری زا در موتیف ایزولوسین فنیل آلانین متیونین باعث غیرفعال سازی سریع می‌شود اما غیرفعال سازی کند را دست نخورده باقی می‌گذارد. مکانیسم‌های غیرفعال سازی آهسته متمایز ازغیرفعال سازی سریع است و سایر مناطق کانال Nav را شامل می‌شود، به ویژه حلقه‌های P1 و P2. DI -DIV، دومین‌های همولوگ؛ IFM، موتیف ایزولوسین فنیل آلانین متیونین؛ PM، واحد منفذ هدایت کننده یون؛ VSD، دومین حس‌گر ولتاژ.

مجدد در دسترس قرار می‌گیرند. غیرفعال شدن آهسته پاسخی به دپلاریزاسیون مکرر طولانی یا زیاد است و در مقیاس‌های زمانی ثانیه به دقیقه رخ می‌دهد. این امر با کاهش تعداد کانال‌های Nav موجود برای فعال سازی، تحریک‌پذیری سلولی را تنظیم می‌کند، بنابراین نقش مهمی در کنترل تحریک پذیری غشا ایفا می‌کند. غیرفعال شدن آهسته معیوب ناشی ازجهش‌های DNA در ژنهای کانال Nav با چندین بیماری تحریک پذیری سلول همراه است، از جمله فلج دوره‌ای هایپرکالمیک، میوتونی (فصل۶)، سندرم بروگادا و سندرم QT طولانی (فصل۶). مهارکننده‌های کانال سدیم، که شامل بی حسی موضعی، ضد تشنج، ضد آریتمیک و مسکن است، بیشترین میل را برای غیرفعال کردن آهسته کانالهای Nav دارند و با تثبیت تطبیق غیرفعال کانال‌ها اثر خود را اعمال می‌کنند (شکل ۱۵-۴).

واریانت‌های گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز

سال‌های زیادی کوئینین به‌عنوان داروی انتخابی در درمان مالاریا بوده است. با وجود این که کوئینین در حملات حاد بیماری بسیار مؤثر است، ولی مانع عود مجدد بیماری نمی‌شود. پریماکوئین در سال ۱۹۲۶ معرفی شد و نشان داده شد که در جلوگیری از عود مجدد بیماری بسیار بهتر از کوئینین می‌باشد. هرچند، مدت زیادی از معرفی پریماکوئین نگذشت که افرادی شناسایی شدند که نسبت به این دارو حساس بودند. این دارو می‌تواند برای چند روز بدون هیچ اثر بیماری واضحی مورد استفاده قرار گیرد، ولی بعد از چند روز ناگهان برخی افراد شروع به دفع ادرار بسیار تیره و اغلب سیاه می‌کنند. یرقان (زردی) ایجاد شده و شمارش گلبول قرمز و غلظت هموگلوبین به‌تدریج در اثر همولیز گلبول‌های قرمز خون کاهش می‌یابد. افراد مبتلا معمولاً از چنین دوره همولیتیکی بهبود می‌یابند، ولی گاهی تخریب گلبول‌های قرمز خون آنقدر وسیع است که می‌تواند کشنده باشد. بعدها نشان داده شد که علت این موارد حساسیت به پریماکوئین، کمبود آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD) در گلبول‌های قرمز خون می‌باشد.

نقص G6PD به‌صورت یک صفت وابسته به X مغلوب به ارث می‌رسد (فصل ۷). کمبود G6PD در اکثر قفقازی‌ها (Caucasians) نادر است، ولی حدود ۱۰% افراد مذکر آفریقایی-کارائیبی مبتلا هستند و همچنین درجمعیت مدیترانه‌ای‌ها نسبتاً شایع است. تصور می‌شود که کمبود G6PD به این علت در این جمعیت‌ها نسبتاً شایع است که سبب افزایش مقاومت در برابر انگل مالاریا می‌شود. افراد مبتلا به کمبود G6PD نه تنها به پریماکوئین، بلکه همچنین به ترکیبات دیگری شامل فِناسِتین، نیتروفورانتوئین و برخی سولفونامیدها حساس هستند. تصور می‌شود که کمبود G6PD اولین ناهنجاری فارماکوژنتیکی شناخته‌شده می‌باشد که توسط فیثاغورث در حدود ۵۰۰ سال قبل از میلاد شرح داده شده است.

متابولیسم کومارین توسط CYP2C9

داروهای ضدانعقاد کومارین نظیر وارفارین، در درمان تعدادی از ناهنجاری‌های مختلف در جهت جلوگیری از انعقاد خون، مثلاً بعد از یک ترومبوز وریدی عمقی، مورد استفاده قرار می‌گیرند. وارفارین توسط آنزیم سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود

که توسط ژن CYP2C9 کد می‌شود و دو واریانت (CYP2C9*2 و CYP2C9*3) منجر به کاهش متابولیسم می‌شوند. در نتیجه این بیماران نیاز به دوز کمتری از وارفارین برای حفظ محدوده بین المللی نرمال شده دارند (INR) و ممکن است در خطر بالای خونریزی قرار داشته باشند.

متابولیسم دبریزوکوئین توسط CYP2D6

دبریزوکوئین دارویی است که در گذشته به طور مکرر از آن برای درمان فشار خون بالا استفاده می‌شد. یک توزیع دونمایی در پاسخ به این دارو در جمعیت عمومی وجود دارد. حدود ۱۰-۵% افراد با نژاد اروپایی، متابولیزه‌کننده‌های ضعیف هستند و هموزیگوت یک ژن اتوزومال مغلوب با فعالیت هیدروکسیلاسیون پایین می‌باشند.

مطالعات مولکولی آشکار نموده‌اند که این ژن درگیر در متابولیسم دبریزوکوئین، یکی از اعضاء خانواده ژنی P450 بر روی کروموزوم ۲۲، به‌نام CYP2D6، می‌باشد. جهش‌های مسئول فنوتیپ متابولیزه‌کننده ضعیف، هتروژن می‌باشند؛ تاکنون ۱۸ واریانت مختلف گزارش داده شده‌است. تنوع CYP2D6 مهم است، زیرا این آنزیم در متابولیسم بیش از ۲۰% داروهای تجویزی، شامل بتا بلاکرهای متوپرولول، کارودیلول، ضدافسردگی‌های فلوکستین و ایمی‌پرامین، ضد روان پریشی‌های تیوریدازین و هالوپریدول، مسکن کدئین و داروی ضدسرطان تاموکسیفن شرکت دارد.

هایپرترمی بدخیم

هایپرترمی بدخیم (MH) یک عارضه نادر بیهوشی است. افراد مستعد در هنگام بیهوشی دچار سفتی و سختی عضلانی و افزایش درجه حرارت بدن (هایپرترمی) می‌شوند که گاهی تا ۴۲,۳°C (۱۰۸°F) افزایش می‌یابد. این حالت معمولاً زمانی رخ می‌دهد که از هالوتان به‌عنوان عامل بیهوشی، به‌خصوص در زمان استفاده از سوکسینیل‌کولین به‌عنوان شل‌کننده عضلات برای لوله‌گذاری، استفاده می‌شود. در صورت عدم تشخیص سریع و درمان با سردکننده شدید، برای فرد مبتلا اغلب کشنده خواهد بود.

حساسیت به MH به‌صورت یک صفت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد و حدوداً ۱ در هر ۱۰۰۰۰ نفر را مبتلا می‌کند. قابل‌اعتمادترین راه برای پیش‌بینی وضعیت حساسیت افراد، مستلزم بیوپسی عضلانی با آزمایش انقباض عضلات در پاسخ به قرار گرفتن در معرض هالوتان و کافئین درمحیط آزمایشگاه می‌باشد.

هایپرترمی بدخیم از نظر ژنتیکی هتروژن است، ولی شایع‌ترین علت آن جهش در ژن گیرنده ریانودین (RYR1) می‌باشد. واریانت‌های مربوط به این ژن‌ها ممکن است بر حساسیت افراد در خانواده‌ها تأثیر بگذارد. این مشاهده ممکن است نتایج متناقض آزمایش انقباض عضلانی در محیط آزمایشگاهی و ژنوتیپ در اعضای برخی از خانواده‌هایی که دارای جهش‌های RYR1 می‌باشند را توجیه نماید.

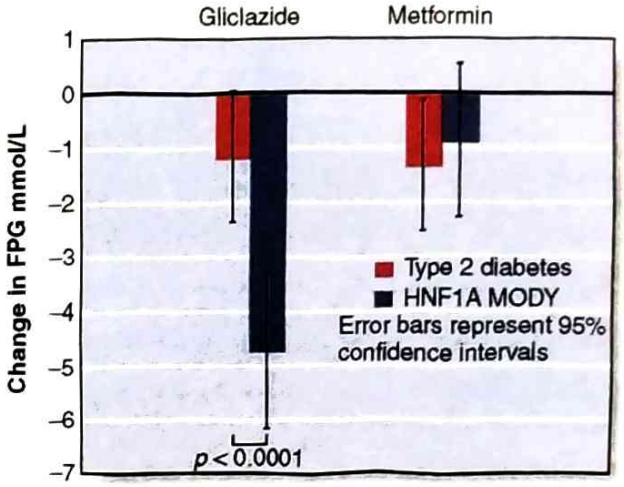
تیوپورین متیل‌ترانسفراز

گروهی از مواد سمی بالقوه معروف به تیوپورین‌ها، که شامل ۶-مرکاپتوپورین، ۶-تیوگوانین و آزاتیوپرین می‌باشند، به‌طور وسیعی در درمان لوسمی، برای سرکوب پاسخ ایمنی در مبتلایان با ناهنجاری خودایمنی نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک و جلوگیری از رد عضو پیوندی مورد استفاده قرار می‌گیرند. از نظر بالینی این داروها مؤثر هستند، با این وجود اثرات جانبی جدی نظیر لکوپنی و آسیب شدید کبدی را به‌همراه دارند.

طبق گزارشات، آزاتیوپرین سبب مسمومیت در ۱۵-۱۰% بیماران شده و ممکن است امکان پیش‌بینی بیماران مستعد به اثرات جانبی با اندازه گیری سطوح فعالیت بیوشیمایی یا آنالیز تنوع ژنتیکی در ژن تیوپورین متیل‌ترانسفراز (TPMT) وجود داشته باشد. این ژن، آنزیم مسئول متیلاسیون تیوپورین‌ها را کد می‌کند و حدود دو سوم بیمارانی که دچار اثرات سمی می‌شوند، دارای یک یا چند آلل مختلف می‌باشند.

دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز

دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPYD) اولین آنزیم و محدودکننده سرعت در کاتابولیسم داروی شیمی‌درمانی ۵-فلوروپیوراسیل (FU 5) می‌باشد. نقص DPYD به‌عنوان یک عامل فارماکوژنتیکی مهم در سبب‌شناسی سمیت شدید مرتبط با FU5، شناسایی شده است. اندازه‌گیری فعالیت DPYD در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی یا آزمایش ژنتیکی برای شایع‌ترین جهش ژن DPYD (یک جهش جایگاه پیرایش، IVS14 + 1G>A، که منجر به حذف اگزون ۱۴ می‌شود)، ممکن است در مبتلایان به سرطان، قبل از تجویز FU5، ضروری باشد.



شکل ۵-۱۵: پاسخ به سولفونیل اوره گلیکلازید و متفورمین داروی دیابت نوع ۲ در بیماران مبتلا به HNF1A دیابت با شروع بیماری در بلوغ و دیابت نوع ۲. بیماران (۱۸ نفر در هر گروه) با هر دارو به مدت ۶ هفته در یک کارآزمایی تصادفی تحت درمان قرار گرفتند. FPG، گلوکز پلاسما در شرایط ناشتا.

Modified from Pearson ER, Starkey BJ,Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycemia and response to treatment in diabetes. Lancet. 2003;362:1275–1281.

پزشکی شخصی (Precision Medicine)

استفاده از اطلاعات ژنتیکی یا ژنومیکی برای گزینش مناسب‌ترین گزینه‌ی درمان فارماکولوژیکی (دارویی) با دُز صحیح، گامی به سوی پزشکی شخصی یا پزشکی فرد محور است. پزشکی شخصی، به معنای جامع، رویکردی چند رشته‌ای برای بهبود مراقبت‌های بهداشتی و نتایج سلامت می‌باشد. در طول ۱۰ سال گذشته، مثال‌های بسیاری از پزشکی طبقه‌بندی‌شده ظهور پیدا کرده‌اند که درمان یک بیماری خاص به زیرگروه ژنتیکی بیمار وابسته می‌باشد. این مثال‌ها شامل انواع تک ژنی بیماری‌های نادری هستند که در آن‌ها درمانی متفاوت برای بیماران دارای جهش در یک ژن خاص یا طبقه‌بندی در سطح انواع تومورها بر مبنای خصوصیات ژنتیکی آن‌ها توصیه می‌گردد. در سایر اختلالات، درمان ممکن است به زیرگروه جهش وابسته باشد؛ برای مثال داروهای جدید برای درمان فیبروز کیستیک (CF) مطابق با اثرات جهش تهیه شده‌اند. یک تشخیص ژنتیکی (یا ژنومیکی)، گامی ضروری درجهت انتخاب مناسب‌ترین درمان است.

دیابت جوانان با شروع در دوران بلوغ

دیابت جوانان با شروع در دوران بلوغ (MODY) یک شکل تک‌ژنی دیابت می‌باشد که با شروع در سن جوانی (اغلب قبل از سن ۲۵ سالگی)، وراثت غالب و اختلال عملکرد سلول‌های بتا مشخص می‌شود. بسیاری از بیماران مبتلا به اشتباه دیابت نوع ۱ تشخیص داده می‌شوند و با انسولین درمان می‌شوند. مشاهده بالینی حساسیت به درمان با سولفونیل اوره در بیمار دارای جهش HNF1A که عامل MODY است، به کارآزمایی‌های تصادفی می‌انجامد که افزایش چهار برابری پاسخ به عوامل سولفونیل اوره را در بیماران دارای جهش‌های HNF1A در مقایسه با گروه کنترل (شاهد) دیابت نوع ۲ نشان می‌دهد (شکل ۵-۱۵). تشخیص ژنتیکی HNF1A MODY برای بسیاری از بیماران بدین معناست که درمان آن‌ها می‌تواند از تزریق انسولین به قرص‌های سولفونیل اوره تغییر یابد.

دیابت نوزادان (Neonatal Diabetes)

شایع‌ترین علت دیابت دائمی نوزادان، یک جهش فعال‌کننده در ژن‌های KCNJ11 و ABCC8 می‌باشد که زیرواحدهای Kir6.2 و SUR1 مرتبط با کانال پتاسیمی حساس به ATP (KATP) را در سلول‌های بتا پانکراس کد می‌کنند. اثر چنین جهش‌هایی در جلوگیری از بسته‌شدن کانال K-ATP از طریق کاهش پاسخ به ATP می‌باشد. از آنجایی که بسته شدن کانال محرک ترشح انسولین می‌باشد، این جهش‌ها منجر به دیابت می‌گردند و نیاز به درمان مادام العمر با انسولین دارند. تعیین علت ژنتیکی این زیرگروه نادر دیابت منجر به بهبود درمان شده است، زیرا اکثر بیماران را می‌توان به شکل موفقیت‌آمیزی با قرص‌های سولفونیل‌اوره، به‌جای تزریق انسولین، درمان کرد. این داروها به زیرواحدهای گیرنده سولفونیل‌اوره کانال KATP اتصال‌یافته و سبب بسته‌شدن کانال مستقل از ATP می‌گردد و در نتیجه باعث ترشح انسولین می‌شوند (شکل ۶-۱۵). درمان با دُز بالای سولفونیل‌اوره منجر به بهبود کنترل قندخون می‌شود که خطر عوارض دیابت را در سال‌های بعدی زندگی کاهش می‌دهد. برخی از بیماران جهش‌های شدیدتری دارند که بر عملکرد کانال KATP در مغز نیز تأثیرگذار هستند. این تغییر درمان از انسولین به سولفونیل اوره‌ها می‌تواند عملکرد حرکتی و شناختی وهمچنین کنترل دیابت را بهبود بخشد. دستورالعمل‌های بین المللی در حال حاضر آزمایش ژنتیک را برای افرادی که در ۶ ماه اول زندگی مبتلا به دیابت تشخیص داده شده‌اند توصیه می‌شود تا بیمارانی که می‌توانند از درمان با سولفونیل اوره بهره مند گردند شناسایی شوند.

عوارض جانبی (Adverse Events)

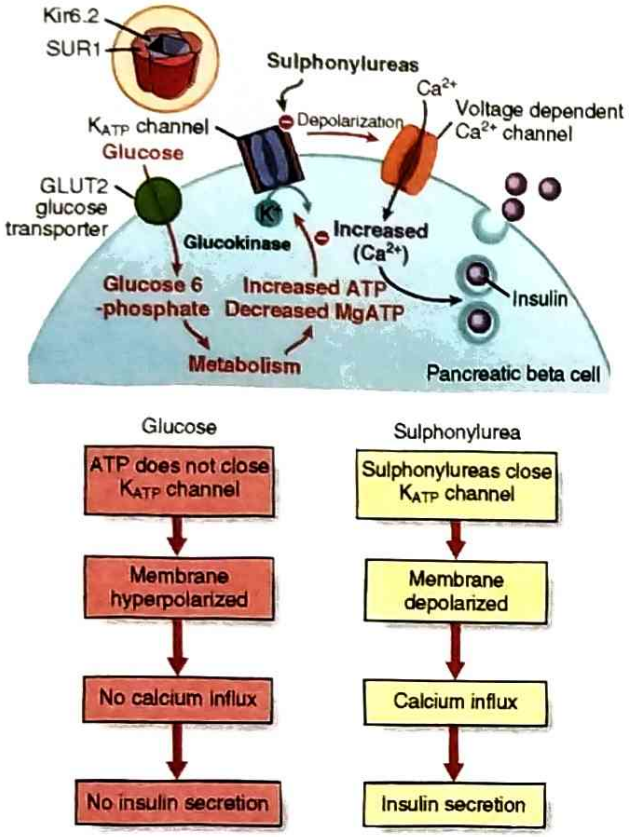
برآورد می‌گردد که تقریباً ۱۵ درصد بیماران بستری شده در بیمارستان تحت تأثیر واکنش دارویی متعارض قرار می‌گیرند. هدف از فارماکوژنومیک عوارض جانبی، شناسایی پروفایل ژنتیکی است که بیمارانی را شناسایی می‌کند که با احتمال بیشتری از چنین عوارض جانبی رنج می‌برند. بهترین مثال شناخته شده آباکاویر است که مهارکننده آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس (نسخه‌بردار) است و در درمان عفونت ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) به‌کار می‌رود. حدود ۵% بیماران حساسیت بالقوه کشنده‌ای به آباکاویر را نشان می‌دهند و این موضوع سبب محدودیت استفاده از آن می‌شود.

در سال ۲۰۰۲، همراهی قوی بین آلل B*۵۷۰۱ آنتی ژن لکوسیت انسانی و این حساسیت به اثبات رسید. امروزه، تست B*۵۷۰۱ یک آزمایش معمول پیش از تجویز آباکاویر می‌باشد.

حداقل ۱۰ درصد از آفریقایی‌ها، آمریکای شمالی و اروپایی‌ها، برای واریانتی در پروموتر ژن (UGT1A1 (۲۸*UGT۱A۱ UGT1A1 هموزیگوت می‌باشند که منجر به کاهش گلوکورونیداسیون ایرینوتکان، داروی مصرفی در درمان سرطان کولورکتال گردیده و در صورت قرارگیری در معرض دوز استاندارد، خطر نوتروپنی شدید را افزایش می‌دهد. یک آزمایش ساده مبتنی بر واکنش زنجیره‌ای پلیمراز برای ۲۸*UGT۱A۱ می‌تواند برای تعیین دُز درمانی مناسب مورد استفاده قرار گیرد.

اثربخشی (Efficacy)

صرف نظر از کاهش عوارض و مرگ و میر ناشی از عوارض جانبی، تجویز دارو فقط برای بیمارانی که احتمالاً به آنها پاسخ می‌دهند بسیار مقرون به صرفه است. بسته به بیولوژی مولکولی تومور، داروهای متعددی که برای درمان سرطان‌های مختلف ایجاد شده‌اند دارای اثر متفاوتی هستند (جدول ۱-۱۵ را ببینید). برای مثال، تراستوزوماب (هرسپتین) یک آنتی‌بادی است که بیان بیش از حد پروتئین HER2/neu را که در تقریباً یک‌سوم بیماران مبتلا به سرطان پستان مشاهده می‌شود، هدف می‌گیرد. درنتیجه تنها در صورتی برای بیماران هرسپتین تجویز می‌گردد که بیان بیش از حد HER2/neu درتومور را نشان دهند. ایماتینیب یک مهارکننده پروتئین تیروزین کیناز است که از سال ۲۰۰۱ در درمان لوسمی میلوئید مزمن (سرطان خون) به کار گرفته شد. این یک درمان بسیار مؤثر است که با اتصال به پروتئین ادغامی BCR-ABL حاصل جابه‌جایی t(۹;۲۲) عمل می‌کند. درمان فوق



شکل ۶-۱۵: ترشح انسولین در سلول بتا پانکراس. جهش‌های فعال کننده در ژن‌های کد کننده زیر واحدهای Kir6.2 و SUR1 مربوط به کانال KATP از بسته شدن کانال در حضور گلوکز ممانعت می‌کنند. سولفونیل اوره‌ها به زیر واحد SUR1 متصل می‌شوند تا باعث بسته شدن کانال شوند و ترشح انسولین را به حالت قبل بازگردانند. ATP: آدنوزین تری فسفات.

From Professor A.T. Hattersley, University of Exeter Medical School, Exeter, UK

مثالی از طراحی یک داروی اثربخش است که نتیجه‌ی دانش پیرامون سبب‌شناسی مولکولی می‌باشد. همچنین اخیراً نشان داده شده است که این دارو در درمان تومورهای استرومایی معدی-روده‌ای که دارای جهش‌های KIT هستند نیز مؤثر است.

تقریباً ۱۳% بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول غیرکوچک، دارای یک جهش فعال‌کننده‌ی EGFR می‌باشند. این جهش‌ها فعالیت دمین تیروزین کینازی گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی را افزایش می‌دهند به‌طوری که گیرنده در غیاب فاکتور رشد اپیدرمی نیز به طور دائمی فعال است. این امر منجر به افزایش تکثیرسلولی، رگ‌زایی و متاستاز می‌گردد. داروهایی برای بلوکه‌کردن دمین تیروزین کینازی EGFR و مهارساختن این اثرات و فعالیت‌ها طراحی و تولید شده‌اند. همانگونه که در شکل ۷-۱۵ نشان داده شده است، بیماران مبتلا به تومورهای ریه که دارای جهش فعال‌کننده‌ی EGFR می‌باشند، می‌توانند به

جدول ۱-۱۵ مثال‌هایی از داروهای مؤثر برای درمان سرطان‌های خاص

نوع سرطان	مشخصات	دارو
پستان	بیان بیش از حد HER2	تراستوزوماب (Trastuzumab)
لوسمی میلوئید مزمن	t(۹;۲۲) ادغام BCR– ABL	ایماتینیب (Imatinib)
سرطان ریه سلول غیر کوچک	جهش فعال کننده EGFR	جفیتینیب یا ارلوتینیب (Gefitinib – erlotinib)
تومور استرومایی معده‌ای-روده‌ای	جهش‌فعال کننده KIT یا PDGFRA	ایماتینیب (Imatinib)
ملانوم بدخیم	جهش فعال کننده BRAF	ومورافنیب (Vemurafenib)

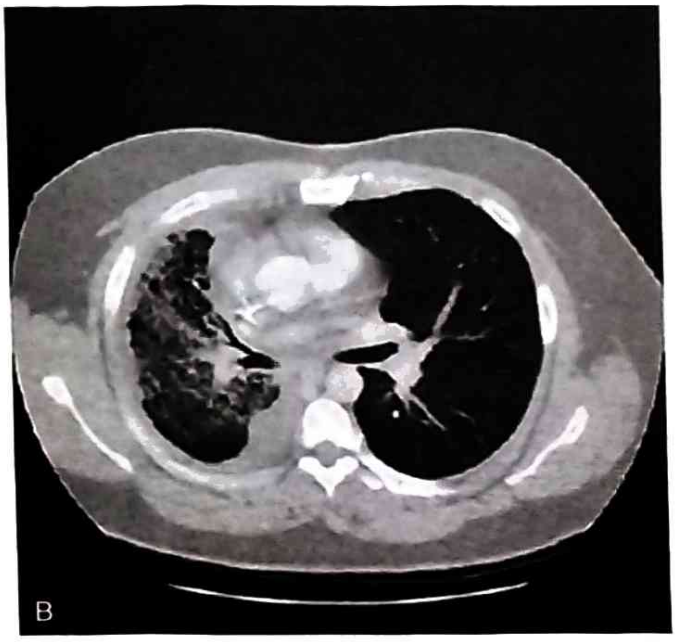
درمان با این داروها (جفی‌تینیب و ارلوتینیب) پاسخ چشمگیری نشان دهند. به همین ترتیب، ملانوم‌های دارای جهش‌های فعال‌کننده‌ی BRAF به مهارکننده کیناز BRAF به‌نام وِمورافِنیب پاسخ می‌دهند و درمان‌های هدفمند برای بسیاری دیگر از انواع تومورها نیز در حال توسعه است.

درمان بیماری‌های ژنتیکی

بسیاری از اختلالات ژنتیکی با ناتوانی پیشرونده یا بیماری مزمن مشخص می‌شوند که در حال حاضر هیچ درمان موثری برای آنها وجود ندارد. در بسیاری از موارد، اختلال در فرآیندهای نرمال در نتیجه جهش‌های بیماری‌زا در ژنها ایجاد می‌شود که تنها برای یک دوره محدود در حال رشد، اغلب در اوایل زندگی جنینی بیان می‌شود. با وجود چالش‌های غیرقابل انکار، یکی از هیجان انگیزترین جنبه‌های بیوتکنولوژی مدرن چشم انداز درمان‌های جدید است که از طریق انتقال ژن، تغییرات RNA یا درمان با سلول‌های بنیادی انجام می‌شود. با این حال، مهم است که دیدگاهی در مورد محدودیت‌های این روش‌ها در آینده نزدیک داشته باشیم؛ برای مثال، روش‌های مرسوم متداول را مد نظر قرار دهیم.

روش‌های مرسوم برای درمان بیماری‌های ژنتیکی

اکثر اختلالات ژنتیکی را نمی‌توان با روش‌های مرسوم درمانی، درمان یا حتی بهبود بخشید و با وجود پیشرفت‌های عظیم در کشف ژن در بیماری‌های نادر، هنوز اختلالاتی وجود دارد که علت ژنتیکی زمینه‌ای برای آنها ناشناخته است، بنابراین



شکل ۷-۱۵، نمونه‌ای از پاسخ به گفیتینیب در بیمار مبتلا به سرطان ریه سلول غیر کوچک ودارای جهش EGFR فعال کننده. اسکن توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه، توده بزرگی را در ریه راست قبل از درمان (A) و بهبود قابل توجهی را ۶ هفته پس از شروع گفیتینیب (B) نشان می‌دهد (از Lynch TJ، Bell DW، Sordella R و همکاران). جهش‌های فعال کننده در گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی که زمینه ساز پاسخگویی سرطان ریه با سلول‌های کوچک با گفیتینیب است.

یا درک کمی از نقص اساسی وجود دارد یا اصلا درک نمی‌شود. با این حال برای برخی از خطاهای مادرزادی متابولیسم، شناخت بیوشیمی برای درمان موثر کافی است. به‌عنوان مثال محدودیت غذایی همچنانکه در بیماران فنیل‌کتونوری دیده می‌شود (فصل ۱۸) یا جایگزینی هورمون به گونه‌ای که در هایپرپلازی مادرزادی

جدول ۲-۱۵ مثال‌هایی از روش‌های متنوع برای درمان بیماری‌های ژنتیکی

درمان	اختلال
القای آنزیم توسط داروها	
فنوباربیتون	یرقان غیرهمولیتیک مادرزادی
جایگزینی آنزیم/پروتئین معیوب	
انتقال خون	تالاسمی
پیوند مغز استخوان	SCID ناشی از کمبود آدنوزین آمیناز؛ اختلالات ذخیره لیزوزومی
تهیه آنزیم/ پروتئین	
تریپسین	نقص تریپسینوژن
α۱ - آنتی تریپسین	نقص α۱ آنتی تریپسین
کلاژن نوع VII	اپیدمولیز بلوزا دیستروفیک اتوزومال مغلوب
فاکتور VIII/ Cryoprecipitate	هموفیلی A
β-گلوکوزیداز	بیماری گوشه
α-گالاکتوزیداز	بیماری فابری
مهار کننده استراز C1	ادم آنژیونوروتیک
جایگزینی کوآنزیم یا نقص ویتامین	
B6	هموسیستینوری
B12	اسیدمی متیل مالونیک
بیوتین	اسیدمی پروپیونیک
D	راشیتیسم مقاوم به ویتامین D
جایگزینی محصول معیوب	
کورتیزون	هایپرپلازی مادرزادی آدرنال
تیروکسین	کم کاری تیروئید مادرزادی
محدودیت سوبسترا در رژیم غذایی	
آمینو اسیدها	
فنیل آلانین	فنیل کتونوری
لوسین، ایزولوسین، والین	بیماری ادرار شربت افرا
کربوهیدرات	
گالاکتوز	گالاکتوزمی
لیپید	
کلسترول	هایپرکلسترولمی خانوادگی
پروتئین	اختلالات چرخه اوره
دارودرمانی	
دانترولن	هایپرترمی بدخیم
کلستیرامین	هایپرکلسترولمی خانوادگی
اورلیموس	توبراسکلروزیس
ایربسارتان/ لوزارتان/ βبلاکرها	سندرم مارفان
آنزیم‌های پانکراس	فیبروز کیستیک
پنی سیلامین	بیماری ویلسون، سیستینوری
پرهیز از دارو/ رژیم غذایی	
سولفونامیدها	نقص G6PD
باربیتورات ها	پورفیری
جایگزینی بافت بیمار	
پیوند کلیه	بیماری کلیه پلی کیستیک بزرگسالان، بیماری فابری
پیوند مغز استخوان	اختلالات ذخیره لیزوزومی، SCID وابسته به X، سندرم ویسکوت آلدریچ
برداشت بافت بیمار	
کولکتومی	پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی
اسپلنکتومی	اسفروسیتوز ارثی

آدرنال وجود دارد (فصل ۱۸)؛ و همچنین مکمل ویتامین یا کوآنزیم که فعالیت آنزیم معیوب را در هموسیستینوری و برخی از اسیدوری‌های آلی (فصل ۱۸) افزایش می‌دهد، اشاره کرد (جدول ۲-۱۵).

SCID: نقص ایمنی مرکب شدید

درمان جایگزینی پروتئین/آنزیم برای یک اختلال ژنتیکی که ناشی از نقص یا ناهنجاری یک آنزیم یا پروتئین خاص است، درمان از نظر تئوری می‌تواند شامل جایگزینی آنزیم یا پروتئین کم یا معیوب باشد. نمونه‌های موفق استفاده از کنسانتره فاکتور VIII (تغلیظ شده) در درمان هموفیلی A (فصل ۱۹) و مهار کننده استراز C1 (کنسانتره پلاسما یا نوترکیب) برای حملات ادم آنژیونوروتیک ارثی می‌باشد. برای اکثر خطاهای مادرزادی متابولیسم که نقص آنزیم برای آنها مشخص شده است، ممکن است از تکنیک‌های DNA نوترکیب برای بیوسنتز محصول ژنی حذف شده یا معیوب مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، درمان جایگزینی پروتئین (PRT) یا درمان جایگزینی آنزیمی (ERT) ممکن است موفقیت آمیز نباشد درصورتی که فرآیندهای متابولیک درگیر در سلول‌ها انجام شود و پروتئین یا آنزیم به طور معمول به داخل سلول منتقل نشود. تغییرات در β گلوکوسربروزیداز، همانطور که در درمان بیماری گوشه استفاده می‌شود، آن را قادر می‌سازد تا وارد لیزوزوم‌ها شود، و در نتیجه شکل موثری از درمان را در پی‌دارد (فصل ۱۸). مثال دیگر، تغییر آدنوزین دآمیناز (ADA) توسط یک

پلیمر خنثـــی (پلی‌اتیلن گلیکول) برای ایجاد یک آنزیم جایگزین می‌باشد که کمتر ایمونوژنیک است و نیمه‌عمر طولانی‌تری دارد. بدنبال تلاش ژن درمانی برای اختلال اتوزومال مغلوب اپیدرمولیز بولوسا یستروفیک (شکل ۸-۱۵)، یک رویکرد جدیدتر که نشان دهنده وعده‌ای اســت که هم به صورت موضعی و هم به صورت داخل وریدی از کلاژن نوترکیب نوع VII انسان در موش استفاده شده است.

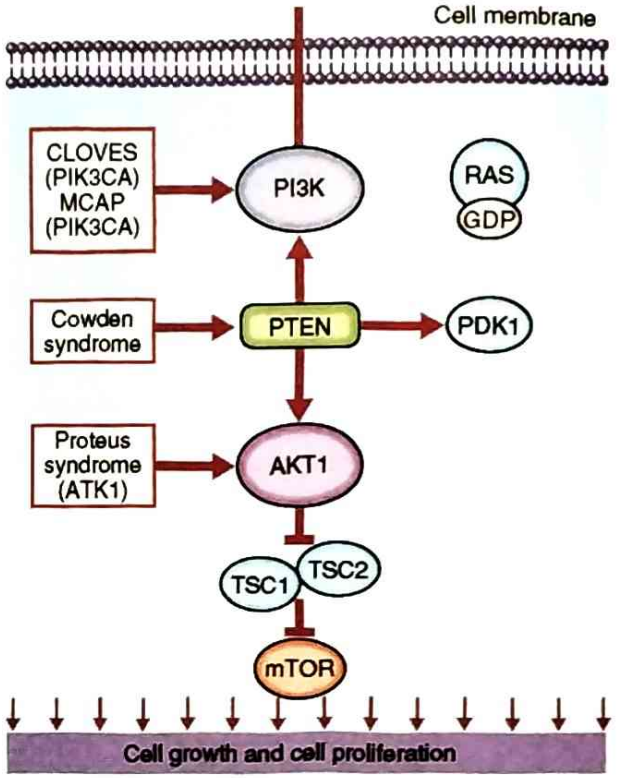
به طور کلی، انتقال پروتئین یا آنزیم به شــکل فعال آن و محل دقیق عمل آن، چالش‌های مهمی را ایجاد می‌کند. بسیاری از ترکیبــات کاندید تک ژنی PRT/ERT برای آزمایشــات بالینی تأییدیــه نظارت را دریافت کرده‌اند کــه از جمله آنها می‌توان به عوامل خونی و اختلالات ذخیره لیزوزومی، همچنین سایر خطاهای مادرزادی متابولیســم، نقص α-۱ آنتی تریپســین و بیماری‌های میتوکندری خاص اشــاره کرد. اکثرا مربــوط به بیماری‌های نادر است، بنابراین درمان‌ها در گروه " orphan drugs " قرار می‌گیرند. در نتیجه تعداد بیمارانی که درمان برای آن‌ها در نظر گرفته شده است نسبتاً اندک است و به همین دلیل هزینه تولید دارو برای هر بیمار بسیار بالا است. با این حال، قوانین ایالات متحده و اتحادیه اروپا، و همچنین کشورهای مختلف، محرک‌هایی را برای توسعه درمان " orphan diseases " فراهم می‌کند.

درمان دارویی

در برخــی از ناهنجاری‌هــای ژنتیکــی، درمــان دارویی امکان‌پذیر است؛ برای مثال، استاتین‌ها می‌توانند به کاهش سطح کلسترول در هایپرکلسترولمی خانوادگی کمک کنند (فصل ۱۸). استاتین‌ها به طور غیرمستقیم با واسطه‌ی گیرنده‌ی لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) توسط مهار بیوسنتز کلسترول داخلی در مرحله محدود کننده سرعت که توسط آنزیم هیدروکسی متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز کنترل می‌شــود، عمل می‌کنند. این امر منجر بــه تنظیم بیان افزایش یافته گیرنده LDL و افزایش پاکســازی LDL از پلاسما می‌شود. در سال‌های اخیر شاهد هدف قراردادن مجدد موفقیت آمیز داروهایی از جمله سولفونیل‌اوره و راپامایسین بوده‌ایم. اثر هایپوگلیســمی (کاهش قند خون) سولفونیل‌اوره در ســال ۱۹۴۲ کشف شده بود و این داروها برای مدت ۷۰ سال به شکل قرص برای درمان دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گرفته‌اند. ســولفونیل‌اوره به وسیله‌ی اتصال به کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP (KATP) در ســلول بتا عمل می‌کند تا غشــا را دپلاریزه کرده و امکان رهاســازی انسولین ایجاد شود. هنگامی که جهش

شکل ۸-۱۵، تاول پوســت در اپیدرمولیز بولوسا دیستروفیک، که هدف اشــکال جدیــدی از درمان جایگزینــی پروتئین با هــدف بازگرداندن یکپارچگی کلاژن نوع VII بوده است.

در ژن‌های کد کننده زیر واحدهای کانال KATP شایع ترین علت دیابت نوزادان شناخته شــد، امکان تغییر سریع روش درمان این بیماران از تزریق انســولین به مصرف قرص‌های سولفونیل‌اوره و دســتیابی به کنترل گلیســمی بهتر به وجود آمده است. این تنها به این دلیل امکان‌پذیر اســت که آزمایش‌های دقیق ایمنی مورد نیــاز برای محصولات دارویی جدید دهه‌ها قبل پایان رســیده و اســتفاده از آن در هزاران بیمار هیچ گونه مشکل ایمنی را نشان نداده است. راپامایسین ابتدا در سال ۱۹۷۵ در یک نمونه‌ی خاک در جزیره‌ای بنــام Easter Island (جزیره‌ای که با نام Rapa Nui نیز شــناخته می‌شود؛ به‌همین دلیل هم نام راپامایسین را به خود گرفته است) کشف شد. راپامایسین یک ماکرولید است که توسط میکروارگانیسم استروپتومایسس هیگروس‌کوپیوس تولید شده و دارای خواص ضد قارچی اســت. اندکی پس از کشف این ماده، ویژگی‌های سرکوب کننده سیســتم ایمنی آن شناسایی شد، که منجر به اســتفاده از راپامایسین به عنوان سرکوبگر ایمنی گردید. در دهه ۱۹۸۰، همچنین مشــخص شــد که دارای فعالیت ضد ســرطانی اســت، اگرچه مکانیســم دقیق عملکرد تا دهه ۱۹۹۰ ناشــناخته باقی‌ماند؛ تا زمانی که نشــان داده شد از طریق مسیر پیام رســانی PI3K/AKT/mTOR ســبب مهار تکثیر ســلولی و مهار پیشرفت چرخه ســلولی می‌شود (شکل ۹-۱۵). راپامایسین (ســیرولیموس) اخیراً برای درمان هایپراینسولینیسم مادرزادی به عنوان جایگزینی برای پانکراتکتومی ساب توتال استفاده می‌شود و مشــتق آن از راپامایســین، بنام اورلیمــوس، در بیماران مبتلا به توبروزاســکلروزیس که دارای آستروسیتوم سلول‌های بزرگ ساب-اپندمی می‌باشند، استفاده می‌شود.



شکل ۹-۱۵: مسیر PI3K/AKT/mTOR یک مسیر پیام رسانی درون سلولی مهم در تنظیم چرخه سلولی است. با فعال سازی AKT، PI3K را فسفریله و فعال می‌کند و آن را در غشای پلاسمایی قرار می‌دهد. فاکتورهای شناخته شده بسیاری از جمله IGF، EGF ۱ و انسولین وجود دارد که مسیر PI3K/AKT را تقویت می‌نمایند. مسیر توسط فاکتورهای گوناگونی از جمله PTEN مهار می‌گردد.

گروه دیگری از داروها که در مسیرهای پیام رسانی عمل می‌کنند، داروهای ضد فشار خون شناخته شده هستند، مهار کننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE) مانند لوزارتان و ایربسارتان. این داروها دارای تأثیر مفیدی در محدود کردن اتساع ریشه آئورت در سندرم مارفان می‌باشند؛ که ناشی از فعال سازی واریانت‌های ژن فیبریلین ۱ است که پیام رسانی فاکتور رشد بتا (TGFβ) را افزایش می‌دهد. داروهای مهار کننده ACE با دخالت در مرحله منتهی به تولید آنژیوتانسین II، سیگنالینگ TGFβ را کاهش می‌دهند. آن‌ها ممکن است در این نقش مؤثرتر از بتا بلاکرهای سنتی نباشند. درمان دارویی نیز ممکن است بر اساس زیرمجموعه‌ای از بیماران با توجه به نقص مولکولی آن‌ها صورت گیرد. به عنوان مثال توسعه درمان کدون خاتمه زودهنگام (توسط آتالورن) برای بیماران مبتلا به CF یا دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) که دارای جهش‌های بی معنی می‌باشند،استفاده شده است. آتالورن با ریبوزوم تعامل می‌کند تا بتواند از کدون‌های خاتمه زودهنگام، برای تولید پروتئین عملکردی با طول کامل، عبور کند. در حال حاضر در اروپا مجوز درمان DMD در پسران ۵ سال به بالا داده شده است. یک روش جایگزین برای درمان دیستروفی عضلانی دوشن، تنظیم افزایشی هومولوگ دیستروفین یعنی یوتروفین می‌باشد. مشکل رد سیستم ایمنی وجود ندارد و تجویز خوراکی ترکیب SMT022357 منجر به افزایش بیان یوتروفین درعضلات اسکلتی، تنفسی و قلبی در موش mdx می‌شود.

کلونینگ ژن CFTR در سال ۱۹۸۹ امید بسیارزیادی را برای درمان CF از طریق ژن درمانی ایجاد کرد. گمان می‌رفت که ریه یک بافت در دسترسی بوده که به احتمال زیاد برای ژن درمانی مناسب است زیرا سطح کافی از پروتئین عملکردی را برای ایجاد یک پاسخ بالینی درحد کمی از ۵% تا ۱۰% تولید نموده است. با این حال، پیشرفت تا به امروز کُند بوده است و هرچند ژن‌درمانی می‌تواند به طور بالقوه نقایص اولیه و ثانویه‌ی مربوط به CF را برطرف کند، میزان و زمان بیان ژن به سبب جابجایی سریع سلول‌های اپی‌تلیال ریه، ناکافی بوده است. بزرگ‌ترین پیشرفت در درمان CF از داروهای طراحی‌شده برای بهبود عملکرد پروتئین CFTR به دست آمده است. نخستین دارو یعنی ایواکافتور یک تقویت کننده برای CFTR است که انتقال یون‌های کلر از میان کانال‌های یونی را با افزایش احتمال بازبودن کانال بهبود می‌بخشد. این دارو در ابتدا برای ۴% بیماران مبتلا به CF که دارای جهش p.Gly551Asp (G551D) بودند، به تأیید رسیده است اما اکنون برای بیماران دارای ۹ جهش دیگر که فعالیت کانال را کاهش می‌دهند نیز تجویز می‌گردد. دومین دارو یعنی لوماکافتور برای درمان بیماران مبتلا به شایع‌ترین نوع جهش درCFTR یعنی p.Phe508del تولید شد. این جهش باعث تاخوردگی نادرست پروتئین می‌شود و در نتیجه پروتئین به سطح سلول نمی‌رسد. لوماکافتور، همراه با تزاکافتور و الزاکافتور، اصلاح کننده هستند و برای بهبود تاخوردگی پروتئین به منظور رسیدن پروتئین بیشتر به سطح سلول طراحی شده‌اند. در سال ۲۰۱۵، نشان داده شد که درمان ترکیبی ایواکافتور و لوماکافتور باعث پیشرفت عملکرد ریه در بیمارانی می‌شود که برای جهش p.Phe508del CFTR هموزیگوت هستند. این داروها توسط شرکت داروسازی Vertex ودر ارتباط با بنیاد بیماری فیبروز کیستیک طراحی شده‌اند. سایر درمان‌های ترکیبی در حال حاضر بسیار موفق هستند، اگرچه داروهای بسیار گران قیمتی می‌باشند.

پیوند بافت

جایگزینی بافت بیمار از زمان ظهور تعیین نوع بافت گزینه دیگری بوده است. به عنوان مثال می‌توان به پیوند کلیه در بیماری کلیه پلی کیستیک بزرگسالان، پیوند ریه در بیماران مبتلا به CF و پیوند مغز استخوان در بسیاری از شرایط متابولیک اشاره کرد. پیوند جزایر پانکراس برای درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در سال ۲۰۰۰ با توسعه‌ی پروتکل ادمونتون تغییر کرد. سلول‌های جزایر پانکراس اهداکننده (معمولاً دونمونه برای هر بیمار) تهیه شده و به درون کبد فرد پذیرنده تزریق گردید، طی ۳ سال پس از پیوند، بیش از ۸۰% بیماران خود انسولین را تولید می‌کنند.

کاربردهای درمانی تکنولوژی DNA نوترکیب

ظهور تکنولوژی DNA نوترکیب به پیشرفت سریع در دسترسی به محصولات ژنی بیوسنتزی منجر گردید. انسولین مورد استفاده در درمان بیماران مبتلا به دیابت، پیشتر از پانکراس خوک به دست می‌آمد. این انسولین باید برای مصرف، بسیار بادقت تخلیص می‌شد و حتی گاهی اوقات در مواردی هم واکنش‌های حساسیت را در بیماران برمی‌انگیخت. تکنولوژی DNA نوترکیب این امکان را فراهم ساخت که از میکروارگانیسم‌ها برای سنتز مقادیر زیادی انسولین از ژن انسولین انسانی استفاده شود. تکنولوژی DNA نوترکیب در تولید تعدادی از سایر محصولات بیوسنتزی به کار گرفته می‌شود (جدول ۳-۱۵). بیوسنتز پپتیدهای مهم پزشکی به این روش به دلیل دخیل بودن مراحل تحقیقاتی و توسعه‌ای، معمولاً گران قیمت‌تر از به دست‌آوردن محصول از منابع مرسوم است. برای مثال، هزینه‌ی درمان یک فرد مبتلا به بیماری گوشه، ممکن است از ۱۵۰،۰۰۰ دلار در سال فراتر رود. با این حال، محصولات مشتق شده از بیوسنتز، دارای مزیت دوگانه می‌باشند که یک محصول خالص را ارائه می‌دهند که بعید است باعث ایجاد واکنش حساسیت شود و همچنین عاری از هرگونه آلودگی شیمیایی یا بیولوژیکی می‌باشد. در گذشته، استفاده از هورمون رشد حاصل از هیپوفیز اجساد انسانی با انتقال بیماری کروتزفلد-جاکوب همراه بود و HIV (ویروس نقص ایمنی انسانی) یک آلودگی در رسوب حاصل از انجماد حاوی فاکتور VIII بود که در درمان هموفیلی A مورداستفاده قرار گرفته است (فصل ۱۹).

جدول ۳-۱۵ پروتئین‌هایی که با استفاده از تکنولوژی DNA نوترکیب به صورت بیوسنتتیک تولید می‌شوند

پروتئین	بیماری
انسولین	دیابت شیرین
هورمون رشد	قد کوتاه ناشی از نقص هورمون رشد
فاکتور VIII	هموفیلی A
فاکتور IX	هموفیلی B
اریتروپویتین	کم خونی (آنمی)
α-گالاکتوزیداز A	بیماری فابری (اختلال ذخیره‌ای لیزوزومی وابسته به X)
β-اینترفرون	اسکلروزیس چندگانه (Multiple sclerosis)

ژن‌درمانی

ژن درمانی عبارت است از انتقال پلیمرهای اسید نوکلئیک به سلول‌های بیمار به عنوان دارویی برای درمان بیماری. تعریف ژن‌درمانی توسط کمیته‌ی مشاوره ژن‌درمانی انگلستان (GTAC) به این صورت می‌باشد که: "ژن‌درمانی به واردکردن آگاهانه ماده‌ی ژنتیکی به درون سلول‌های سوماتیکی انسان با اهداف پیشگیرانه، تشخیصی یا درمانی اطلاق می‌گردد". ژن درمانی شامل تکنیک‌هایی برای انتقال اسیدهای نوکلئیک سنتتیک یا نوترکیب به داخل بدن انسان، وکتورهای بیولوژیکی اصلاح شده ژنتیکی (مانند ویروس‌ها یا پلاسمیدها)، سلول‌های بنیادی اصلاح شده ژنتیکی، ویروس‌های آنکولیتیک، ناقلین حامل اسیدهای نوکلئیک، اسیدهای نوکلئیک برهنه، تکنیک‌های آنتی‌سنس (به‌عنوان مثال، خاموش سازس ژن، اصلاح ژن یا تغییر ژن)، واکسن‌های ژنتیکی، تکنولوژی‌های DNA یا RNA مانند تداخل RNA و پیوند با سلول بیگانه سلولهای جانوری (اما نه در اندامهای جامد) می‌باشد.

پیشرفت‌ها در بیولوژی مولکولی منجر به شناسایی بسیاری از ژن‌های دخیل در بیماری‌های انسانی و محصولات پروتئینی آن‌ها انجامیده است، که چشم‌انداز ژن‌درمانی را برای بسیاری از ناهنجاری‌های تک‌ژنی (و غیرژنتیکی) مطرح کرده‌اند. نخستین کارآزمایی ژن‌درمانی برای انسان در سال ۱۹۹۰ آغاز گردید اما تأکید بر این نکته حائز اهمیت است که هرچند این روش به عنوان راه‌های درمانی جدید در پزشکی معرفی شده بود، پیشرفت در آن به کندی صورت گرفت و هنوز مشکلات بسیاری وجود دارند که باید پیش از دستیابی به پتانسیل کامل ژن‌درمانی بر آن‌ها فائق آمد. چین اولین کارآزمایی بالینی ژن درمانی خود

را در سال ۲۰۰۳ برای درمان کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن انجام داد و شامل یک ویروس تغییریافته می‌باشد که حامل ژنی است که وقتی به سلول‌های تومور می‌رسد، بیان ژن‌های سرکوب کننده تومور و فاکتورهای پاسخ ایمنی را افزایش می‌دهد. اختلالات احتمالی برای ژن درمانی شامل بیماری‌های ژنتیکی و غیرژنتیکی است (جدول ۴-۱۵).

نیازهای کنترلی-تنظیمی

تبلیغات زیادی درباره‌ی استفاده‌ها و سوءاستفاده‌های بالقوه از ژن‌درمانی وجود داشته است. نهادهای نظارتی در چندین کشور برای نظارت بر جنبه‌های تکنیکی، درمانی و امنیتی برنامه‌های ژن درمانی تاسیس شده‌اند. توافق جهانی در ارتباط با ژن درمانی رده زایشی وجود دارد، که در آن تغییرات ژنتیکی می‌توانند در سلول‌های سوماتیک و زایشی وارد شده و از این طریق به نسل‌های آینده منتقل شود، که از نظر اخلاقی و اخلاقی غیرقابل قبول است. بنابراین برنامه‌ها تنها بر روی ژن درمانی سلول‌های سوماتیک تمرکز می‌کنند، که در آن تغییر اطلاعات ژنتیکی در سلول‌ها، بافت‌ها یا اندام‌های خاصی که این اختلال در آن‌ها آشکار است، انجام می‌شود. زیرگروه ژن‌درمانی انسانی درموسسات ملی بهداشت در ایالات متحده، دستورالعمل‌هایی را برای پروتکل‌های کارآزمایی‌های ژن‌درمانی فراهم ساخته است که باید برای تأییدیه به اداره غذا و داروی ایالات متحده (FDA) و کمیته مشاوره‌ای DNA نوترکیب، همراه با هیئت‌های بازبینی سازمانی آن‌ها، ارائه شود. GTAC در انگلستان، نظارت اخلاقی بر پیشنهادات انجام کارآزمایی‌های بالینی شامل ژن‌درمانی یا درمان با سلول بنیادی در انسان‌ها فراهم می‌سازد که روش‌های علمی و مزایا و خطرهای بالقوه را در نظر می‌گیرند. حدود ۳۰۰۰ کارآزمایی بالینی ژن درمانی برای کودکان و بزرگسالان برای انواع عظیمی از اختلالات ژنتیکی و غیرژنتیکی، از دیستروفی شبکیه/میله مخروطی ارثی و بیماری عصبی-عضلانی گرفته تا سرطان و نارسایی قلبی (HF) تأیید شده است. تا دسامبر ۲۰۱۹، ۱۲۷ کارآزمایی در انگلستان و تقریباً ۱۰۰۰ مورد در سراسر جهان انجام شد. اثرات نامطلوب جدی نادر است، اما مرگ یک بیمار در سال ۱۹۹۹ در کارآزمایی بالینی، نقص اورنیتین ترانس کاربامیلاز، خطرات ژن درمانی را برجسته کرد و منجر به وضع مقررات دقیق‌تر شد. همچنین سه مورد سرطان خون (لوسمی) در کودکان مشاهده شده است که یکی از آنها پس از دریافت ژن درمانی برای نقص ایمنی مرکب شدید وابسته به X (XL SCID) جان خود را از دست داده است.

جدول ۴-۱۵ بیماریهایی که به طور بالقوه با ژن درمانی قابل درمان هستند

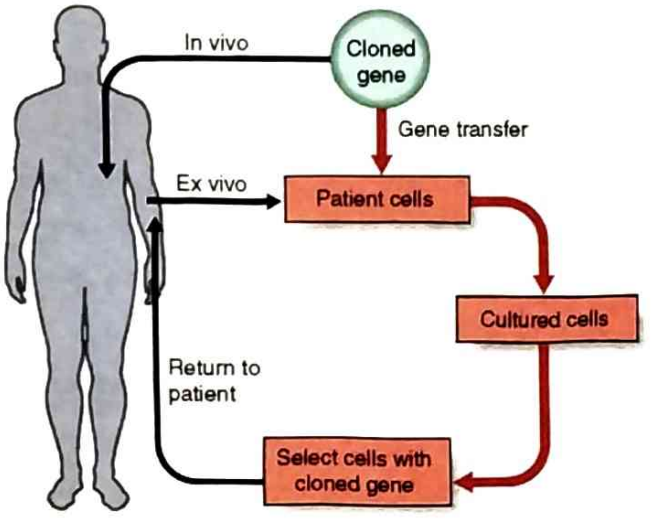
ناهنجاری	نقص
نقص ایمنی	نقص آدنوزین آمیناز نقص پورین نوکلئوزید فسفوریلاز بیماری گرانولوماتوز مزمن
هایپرکلسترولمی	اختلالات گیرنده لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDLR)
هموفیلی	نقص فاکتور VIII (A) نقص فاکتور IX (B)
بیماری گوشه	نقص گلوکوسربروزیداز
موکوپلی‌ساکاریدوز VII	نقص β-گلوکورونیداز
آمفیزم	نقص α۱-آنتی تریپسین
فیبروز کیستیک	جهش‌های CFTR
فنیل کتونوری	نقص فنیل آلانین هیدروکسیلاز
هایپرآمونمی	نقص اورنیتین ترانس کاربامیلاز
سیترولینمی	نقص آرژینینوسوکسینات سنتتاز
دیستروفی عضلانی	جهش‌های دیستروفین
آتروفی عضلانی نخاعی	حذف ژن SMN1
تالاسمی/آنمی داسی شکل	جهش‌های α و β گلوبین
بیماری‌های شبکیه	RPE65، RPGR
ملانوم بدخیم	
سرطان تخمدان	
تومورهای مغزی	
نوروبلاستوما	
سرطان کلیه	
سرطان ریه	
نقص ایمنی اکتسابی AIDS	
بیماری‌های قلبی-عروقی	
آرتریت روماتوئید	

جنبه‌های تکنیکی

پیش‌نیازهای این روش آن هستند که اساس ژنتیکی و پاتوفیزیولوژی بیماری مورد نظر باید شناخته‌شده بوده و سلول‌ها، بافت‌ها یا اندام درگیر باید دردسترس باشند. ابزارهای معرفی ژن عملکردی باید هم کارآمد و هم ایمن باشد. اگر قرار باشد ژن‌درمانی به عنوان یک جایگزین حقیقی برای درمان‌های مرسوم در نظر گرفته شود، باید شواهد قطعی وجود داشته باشند که از کارآزمایی‌های ژن‌درمانی انجام‌یافته در مدل‌های جانوری به دست آمده باشند که ژن وارد شده در آن‌ها به اندازه‌ی کافی با توالی‌های تنظیمی، پروموتر و تقویت‌کننده عملکرد مناسبی دارد. علاوه بر این، باید نشان داده شود که بافت یا سلول‌های تیمار شده دارای طول عمر معقولی هستند، محصول ژنی همچنان بیان می‌شود و بدن به محصول ژنی واکنش منفی نشان نمی‌دهد، به‌عنوان مثال با تولید آنتی بادی علیه محصول پروتئینی در نهایت، ضروری است نشان داده شود که ورود ژن یا توالی DNA هیچ اثر مخربی ندارد، مانند اینکه سهواً به یک بدخیمی یا اثر جهش‌زا بر روی رده‌های سلولی سوماتیکی یا زایا نمی‌انجامد. به‌عنوان مثال از ایجاد خطا ناشی از درج ژن یا توالی DNA درون DNA میزبان، یا آنچه که به‌عنوان جهش زایی درجی شناخته می‌شود. پس از ژن‌درمانی برای XL-SCID در دو بیمار مبتلا به لوسمی، نشان داده شد رتروویروس مورد استفاده برای ارائه ژن γ-c(IL2RG) به درون انکوژن LMO-2 بر روی کروموزوم ۱۱ درج شده، که در برخی از اشکال سرطان خون در دوران کودکی نقش دارد.

انتقال ژن

انتقال ژن می‌تواند با دو رویکرد انجام شود؛ به صورت ex vivo با درمان سلولها یا بافت یک فرد مبتلا در محیط کشت و با بازگرداندن مجدد به فرد مبتلا، یا به روش in vivo که در این رویکرد سلول‌ها را نمی‌توان کشت داد یا مجدد به فرد مبتلا بازگرداند (شکل ۱۵-۱۰). روش ex vivo محدود به بیماری‌هایی است که در آن می‌توان جمعیت سلولی مربوطه را از فرد مبتلا جدا کرد، از نظر ژنتیکی اصلاح کرد و سپس جایگزین کرد. روش in vivo مستقیم ترین استراتژی انتقال ژن است و از لحاظ تئوری می‌تواند برای درمان بسیاری از بیماری‌های ارثی مورد استفاده قرار گیرد.



شکل ۱۰-۱۵ ژن درمانی در شرایط in vivo و ex vivo. ژن درمانی in vivo سلول‌های اصلاح شده ژنتیکی را مستقیماً به بیمار ارائه می‌دهد. به‌عنوان مثال، ژن درمانی CFTR با استفاده از لیپوزوم یا آدنوویروس از طریق اسپری بینی انجام می‌شود. ژن درمانی Ex vivo سلول‌های بیمار را گرفته، آن‌ها را در شرایط آزمایشگاهی اصلاح می‌کند و سپس به بیمار باز می‌گرداند. به‌عنوان مثال، درمان فیبروبلاست در بیماران مبتلا به هموفیلی B با افزودن ژن فاکتور IX انجام می‌شود. سپس فیبروبلاست‌های اصلاح شده به داخل حفره شکمی تزریق می‌شوند.

اندام‌های هدف

ژن درمانی معمولاً برای یک اندام، بافت یا سیستم خاصی از بدن محدود و انجام می‌شود.

کبد سلول‌های کبدی به ترانسفکشن توسط رتروویروس‌ها در شرایط آزمایشگاه حساس هستند. سلول‌های گرفته‌شده از کبد به وسیله‌ی هپاتکتومی جزئی می‌توانند در شرایط آزمایشگاه تیمار شده و سپس مجدداً از طریق سیستم وریدی باب تزریق گردند، که از طریق سیستم وریدی در کبد جای می‌گیرند. هایپرکلسترولمی، دلیل اصلی بیماری قلبی-عروقی درکشورهای غربی است. شدیدترین شکل یعنی هایپرکلسترولمی خانوادگی اتوزومال مغلوب ناشی از جهش‌هایی در ژن گیرنده LDL (LDLR) است. احتمالاً بیماران، نیازمند درمان نگه دارنده با apheresis LDL تهاجمی می‌باشند و اغلب در دهه‌ی سوم زندگی در اثر انفارکتوس میوکاردی (MI) می‌میرند. ژن‌درمانیِ ناهنجاری‌های لیپیدی، پتانسیل بالاتری برای موفقیت دارند و مطالعاتی که تا بدین لحظه بر اساس بیان بیش از حد LDLR- cDNA (رسپتور LDL) با واسطه‌ی ناقلین ویروس صورت گرفته‌اند ناموفق بوده‌اند، که این امر احتمالاً به آن برمی‌گردد که وکتورها فاقد عناصر پاسخ به استرول می‌باشند که برای رونویسی تنظیم‌شده مورد نیاز بوده‌اند.

سیستم عصبی مرکزی ژن درمانی برای اختلالات سیستم عصبی مرکزی، مانند بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر، مستلزم انتقال ژن به مغز است. وکتورهای لنتی ویروسی به ویژه مناسب هستند زیرا در ژنوم میزبان سلول‌های فاقد تقسیم ادغام می‌شوند و می‌توانند به طور بالقوه به‌عنوان یک سیستم انتقال ژن برای بیان پایدار عمل کنند. کارآزمایی‌های بالینی اولیه شامل انتقال وکتور لنتی ویروسی حاوی سه ژن که آنزیم‌های تولید کننده دوپامین را کد می‌کنند، نتایج دلگرم کننده‌ای را به همراه داشته است. اولین گروه از بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته پارکینسون که تحت این جراحی قرار گرفتند، حرکت و کیفیت زندگی بهتری داشتند و اسکن توموگرافی انتشار پوزیترون تولید دوپامین را در مغز آن‌ها تأیید کرد.

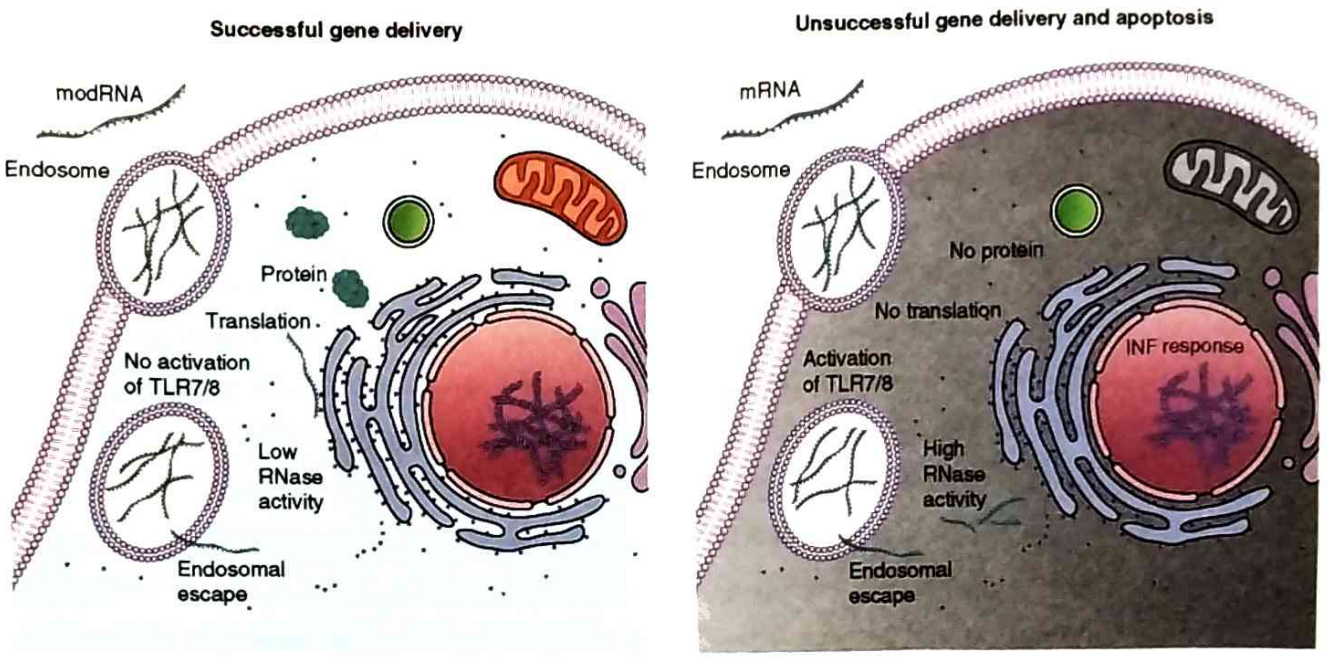
ماهیچه برخلاف سایر بافت‌ها، تزریق مستقیم DNA بیگانه به درون ماهیچه، از نظر حفظ و بیان ژن بیگانه در ماهیچه تحت درمان، موفقیت آمیز بوده است. در سال ۲۰۱۲، نمایندگی داروهای اروپایی انجام اولین درمان با روش ژن درمانی در اروپا یا ایالات متحده را تأیید کرد. آلیپوژن تیپاروُوِک برای بازگرداندن فعالیت لیپوپروتئین لیپاز به منظور از بین بردن ذرات حامل چربی شیلومیکرون تشکیل شده در روده پس از صرف یک وعده غذایی حاوی چربی طراحی شده است. این روش شامل ژن LPL انسانی است که با یک پروموتر خاص بافت در یک وکتور غیر تکثیری ویروس وابسته به آدنو (AAV) بسته بندی شده است. یکی از واریانت‌های طبیعی ژن استفاده می‌شود که فعالیت بیشتری را ارائه می‌دهد و تا ۶۰ تزریق درون‌ماهیچه‌ای تجویز می‌گردد.

قلب MI (انفارکتوس قلبی م) و HF (نارسایی قلبی م) علل بسیار شایع بیماری و مرگ و میر در سراسر جهان هستند. از دست دادن عظیمی از کاردیومیوسیت‌ها ناشی از MI با جایگزینی با بافت اسکار، می‌باشد. زیرا قلب پستانداران بالغ به دلیل توقف چرخه سلولی دارای ظرفیت بازسازی ذاتی کمی است؛ عارضه مکرر HF است. القای بازسازی قلب با روش‌های ژن درمانی مبتنی بر DNA یا ویروس در رویکردهای برآورده شده با مشکل مواجه شده است و وکتورهای AAV اغلب باعث تولید آنتی بادی‌های خنثی کننده در برابر کپسید می‌شوند. با این حال، از مطالعات روی حیوانات امید بیشتری وجود دارد که mRNA تغییر یافته و اصلاح شده (modRNA)، که در ژنوم میزبان ادغام نمی‌شود، یک درمان ایمن و غیر ایمونوژنیک کارآمد، هدفمند و گذرا باشد، اما انتقال همچنان یک چالش است. در modRNA، بقایای یوریدین طبیعی mRNA با نوکلئوزید اصلاح شده، وسودویوریدین (pseudouridine)، جایگزین می‌شود. این تغییر، شناسایی توسط RNase (که mRNA را می‌شکند) و سیستم ایمنی ذاتی از طریق گیرنده‌های Toll مانند ۷ و ۸ مهار می‌کند، که در غیر این صورت منجر به افزایش سطح سیتوکین و سمیت می‌شود، بنابراین اجازه می‌دهد ترجمه افزایش یابد (شکل ۱۱-۱۵).

مغز استخوان یکی از نخستین بیماری‌های انسانی که برای آن مبادرت به ژن‌درمانی شد، ناهنجاری نقص ایمنی مرکب شدید ارثی (SCID) ناشی از کمبود ADA (آدنوزین دآمیناز) است (فصل ۱۳). موفق‌ترین درمان مرسوم برای نقص ADA، پیوند مغز استخوان از یک اهدا کننده با رابطه‌ی برادر-خواهری همسان است. جایگزین آن دو بار در هفته تزریق آنزیم مورد نیاز است، این روش باید به صورت مادام‌العمر و با هزینه‌ی زیاد صورت گیرد به کفایت ایمنی مطلوب نمی‌رسد.

یک دختر ۴ ساله با نقص ADA نخستین بیماری بود که تحت ژن‌درمانی قرار گرفت. این کارآزمایی شامل برداشت سلول‌های سفید خون و تصحیح با ژن ADA تحت شرایط آزمایشگاهی پیش از تزریق مجدد سلول‌ها بود. این روش مزایایی داشت اما اثرش، موقتی بود. در کارآزمایی‌های انجام‌شده از سال ۲۰۰۹، بیماران پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ انجام داده‌اند که سلول‌های مغز استخوان آن‌ها را با استفاده از وکتورهای ویروسی در شرایط آزمایشگاهی اصلاح کرده‌اند. تمام کودکان مبتلا سیستم ایمنی کاملاً عملکردی و جدیدشان را به دست آوردند و اکنون درمان شده‌اند. این روش همچنین در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی که تحت اصلاح سلول‌های بنیادی خونساز خود با وکتور لنتی ویروسی حاوی ژن HBB قرار گرفته‌اند و تا کنون نیاز به انتقال خون نداشته‌اند، مورد استفاده قرار گرفته است.

چشم نابینایی مادرزادی لبر یک اختلال اتوزومی مغلوب است که در اثر جهش در ژن RPE65 ایجاد می‌شود و با ضعف بینایی در هنگام تولد و از بین رفتن کامل بینایی در اوایل بزرگسالی مشخص می‌شود. مطالعات اولیه در یک مدل سگ (the Briard dog) که این رویداد به شکل طبیعی درآن مشاهده شده، نشان داد که ژن درمانی با استفاده از یک عمل جراحی و تزریق تحت شبکیه‌ای وکتور AAV حامل توالی ژنی RPE65 به طول کامل، ایمن و مؤثر است. کارآزمایی‌های بالینی در سال ۲۰۰۸ بهبودی پایدار را در ۱۲ بیمار (با سن ۸ تا ۴۴ سال) پس از درمان با وکتورAAV حامل توالی کامل ژن RPE65 که به درون سلول‌های رنگدانه‌ای شبکیه تزریق شده، نشان دادند. موفقیت دیگر در درمان کوروئیدمی، ناشی از نقص در ژن CHM است.



شکل ۱۱-۱۵، معرفی mRNA اصلاح شده به سلول (سمت چپ) تا حد زیادی از فعال شدن سیستم ایمنی از طریق TLR 7/8 جلوگیری می‌کند. mRNA چنین فعال سازی را به دنبال دارد که منجر به تخریب توسط RNase (راست) می‌شود.

فقدان پروتئین REP-1 که توسط این ژن کد می‌شود به این معنی است که سلول‌های شبکیه چشم کار خود را متوقف کرده و به آرامی شروع به از بین رفتن می‌کنند و باعث نابینایی می‌شوند. تزریق وکتور AAV حامل ژن CHM در شبکیه چشم شش بیمار، بینایی آن‌ها را بهبود بخشیده است. مزایای بالقوه این روش برای کودکان کوچکتر که فقدان بینایی آنها هنوز پیشرفت نکرده است، جالب توجه می‌باشد. یک مزیت آشکار برای سنجش میزان موفقیت ژن‌درمانی در این عارضه آن است که یک چشم واحد می‌تواند درمان بشود در حالیکه چشم دیگر نقش کنترل (شاهد) را ایفا می‌کند. این پژوهش شواهدی از این اصل ارائه می‌دهد که حداقل برخی از اشکال نابینایی منو ژنیک ممکن است به حالت طبیعی بازگردند.

دو روش اصلی برای انتقال ژن وجود دارد که روش‌های ویروسی و غیرویروسی می‌باشند.

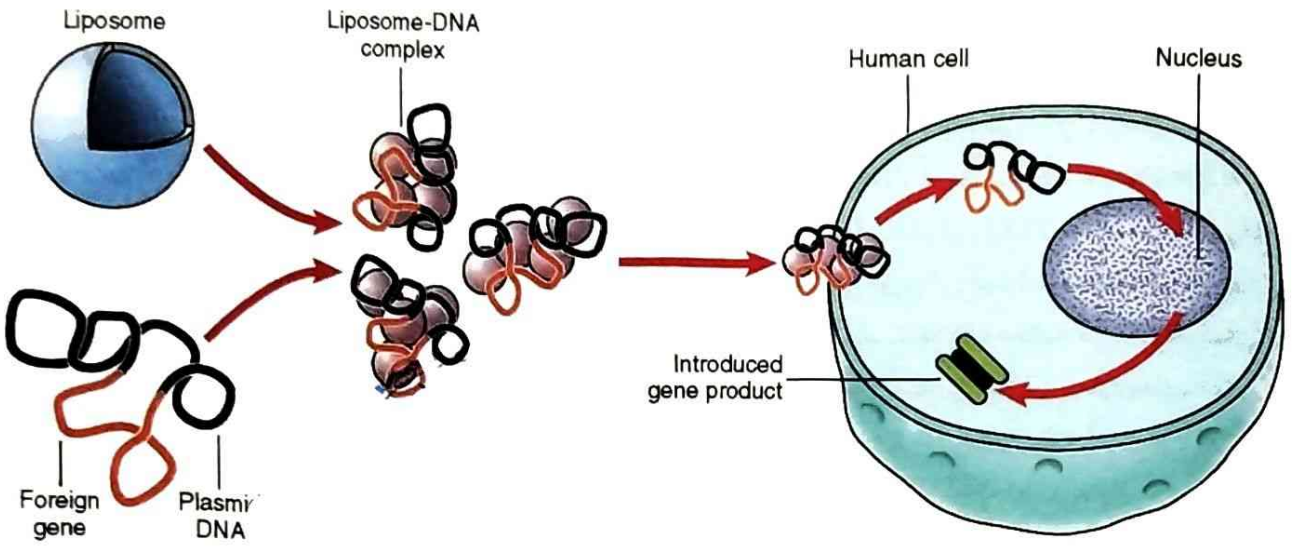
عوامل ویروسی

تعدادی از ویروس‌های متفاوت می‌توانند برای انتقال ماده ژنتیکی بیگانه به داخل سلول‌ها مورد استفاده قرار گیرند و موفق‌ترین عوامل ویروسی در قسمت‌های زیر شرح داده شده است.

لنتی‌ویروس‌ها خانواده لنتی ویروس شامل HIV است. لنتی ویروس‌ها، ویروس‌های پیچیده‌ای هستند که ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها را آلوده می‌کنند، اما مزیت اصلی آنها این است که می‌توانند در سلول‌های فاقد تقسیم ادغام شوند. بنابراین، آن‌ها ممکن است در درمان بیماری‌های عصبی مفید باشند.

آدنوویروس‌ها آدنوویروس‌ها می‌توانند به عنوان وکتور در ژن درمانی استفاده شوند، زیرا طیف وسیعی از سلول‌ها را آلوده می‌کنند. آن‌ها پایدار هستند، می‌توانند سلول‌های فاقد تقسیم را آلوده کنند و تا ۳۶ کیلوباز (کیلوبایت) DNA خارجی را حمل کنند. علاوه بر این، آن‌ها برای درمان هدفمند بافت‌های خاص مانند دستگاه تنفسی مناسب می‌باشند و به طور گسترده‌ای در کارآزمایی‌های ژن درمانی برای درمان CF مورد استفاده قرار گرفته‌اند. آدنوویروس‌ها درون ژنوم میزبان ادغام نمی‌شوند و در نتیجه امکان جهش‌زایی درجی وجود ندارد اما این نقطه ضعف را هم دارند که بیان ژن واردشده معمولاً ناپایدار بوده و اغلب موقتی است. آنها همچنین حاوی ژن‌هایی هستند که در فرآیند ترانسفورماسیون و بدخیمی نقش دارند، بنابراین خطر بالقوه‌ای که وجود دارد آن است که می‌توانند غیرعمدی بدخیمی را القا کنند. آن‌ها با مزیت عفونت‌زایی‌شان و با تحریک پاسخ ایمنی میزبان می‌توانند اثرات متعارض ثانویه عفونت را ایجاد کنند. این مسأله با یک مورد فوت مرتبط با وکتور، به دنبال تزریق داخل‌وریدی دُزهای بالا ($8\times3\times10^{13}$) از ذرات آدنوویروس به بیمار مبتلا به نقص اورنیتین ترانس‌کربامیلاز به اثبات رسیده بود.

ویروس‌های وابسته به آدنو (AAV) ویروس‌های وابسته به آدنو، پاروُویروس‌های غیرپاتوژنی در انسان‌ها هستند که به



شکل ۱۲-۱۵: نمایش دیاگراماتیک ژن درمانی با واسطه‌ی لیپوزوم

همراهی با آدنوویروس‌های کمکی یا اعضای خاصی از خانواده‌ی هرپس ویروس برای ایجاد عفونت نیاز دارند. DNA ویروس‌های وابسته به آدنو در غیاب ویروس کمکی در یک جایگاه ویژه بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۹ (19q13.3–qter) به درون DNA کروموزومی ادغام می‌شوند. با عفونت متعاقب با یک آدنوویروس، ویریون‌های مولد DNA ویروسی وابسته به آدنو ادغام‌شده را فعال می‌کند. آن‌ها این مزیت را دارند که قادرند طیف وسیعی از سلول‌ها را آلوده کنند، بیان ژن طولانی مدت را نشان داده و پاسخ ایمنی را در برابر سلول‌های منتقل شده ایجاد نمی‌کنند. ایمنی AAVها به‌عنوان وکتور، به دلیل ادغام جایگاه ویژه آن‌ها ایجاد می‌شود، اما متأسفانه، اغلب با ورود DNA بیگانه در ویروس، این امر مختل می‌شود. معایب AAVها شامل این واقعیت است که می‌توانند با هرگونه عفونت آدنوویروسی فعال شوند و اگرچه ۹۵ درصد از ژنوم وکتور حذف می‌شود، اما می‌توانند تا ۵ کیلوبایت از DNA بیگانه را حمل نمایند.

روش‌های غیرویروسی

تعدادی روش ژن درمانی غیرویروسی مختلف وجود دارند، اما رایج‌ترین آن‌ها انتقال DNA با واسطه لیپوزوم می‌باشد. این روش از نظرتئوری دارای این مزیت است که پاسخ ایمنی ایجاد نمی‌کند، استفاده از آن ایمن‌تر و ساده‌تر است و امکان تولید در مقیاس زیاد را دارد، اما کارآیی آن محدود است.

لیپوزوم‌ها لیپوزوم‌ها دولایه لیپیدی هستند که یک وزیکول آبی را احاطه کرده‌اند و می‌توانند ورود DNA بیگانه به سلول هدف را تسهیل کنند (شکل ۱۲-۱۵). از معایب لیپوزوم‌ها این است که در انتقال ژن بسیار کارآمد نیستند و بیان ژن بیگانه موقتی می‌باشد، بنابراین درمان باید تکرار شود. مزیت انتقال ژن با واسطه لیپوزوم این است که می‌توان توالی DNA بسیار بزرگتری را نسبت به سیستم‌های وکتورهای ویروسی در درون سلول‌ها یا بافت‌های هدف منتقل کرد.

تغییرات RNA

درمان توسط تغییرات RNA، mRNA را هدف قرار می‌دهد، که با مهار مقادیر mRNA یا با اصلاح/افزودن عملکرد به mRNA صورت می‌گیرد.

الیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس

درمان آنتی‌سنس می‌تواند برای تنظیم بیان ژن مرتبط با بیماری‌های تک‌ژنی مورد استفاده قرار گیرد. اصل تکنولوژی آنتی‌سنس عبارت است از اتصال ویژه توالی یک الیگونوکلئوتید آنتی‌سنس (معمول به طول ۱۸ تا ۳۰ باز) به mRNA هدف که منجر به مهار بیان ژن در سطح پروتئین می‌شود. الیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس می‌توانند برای تحمیل پرش اگزونی و تبدیل حذف‌های خارج از چارچوب ایجادکننده‌ی DMD به حذف‌های درون چارچوب که معمولاً با فنوتیپ دیستروفی عضلانی خفیف‌تر بِکِر همراه است، به کار گرفته شوند. این روش برای ۷۰٪ از بیماران مبتلا به DMD موفقیت‌آمیز بوده است. نخستین کارآزمایی بالینی شامل چهار بیمار بود که متحمل تزریق داخل عضلانی یک الیگونوکلئوتید آنتی‌سنس با استفاده از eteplirsen با نام مستعار (aka Exondys SI) جهت هدف‌گیری اگزون ۵۱ گردیدند. دیستروفین در اکثریت قریب به

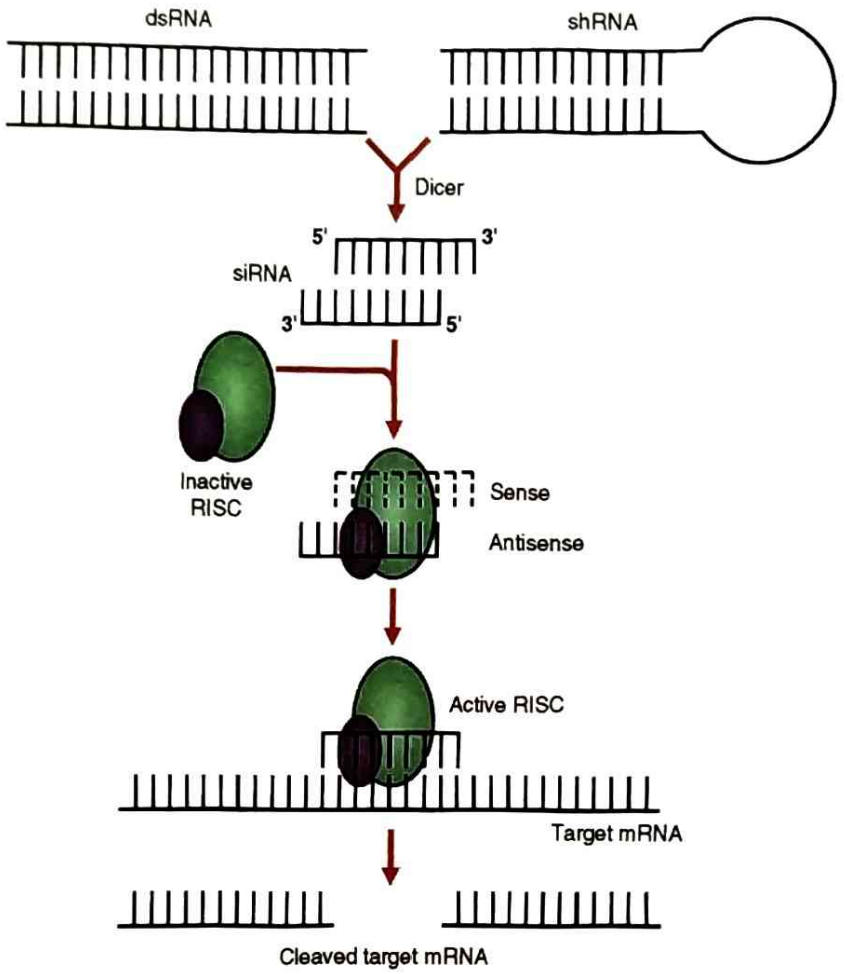
اتفاق فیبرهای عضلانی در سطوح بین ۱۷ تا ۳۵ درصد بدون هیچ گونه عوارض جانبی ترمیم شد. با این حال، نتایج حاصل از کارآزمایی بالینی مرحله سوم در سال ۲۰۱۳ مأیوس‌کننده بودند. با این حال پسرانی که ۴۸ هفته تحت درمان با داروی آنتی‌سنس، drisapersen قرار گرفتند، توانستند تقریباً ۱۰ متر بیشتر از کسانی که دارونما دریافت کرده بودند راه بروند، اما این تفاوت از نظر آماری قابل توجه نبود. یکی از موانع کلیدی در استفاده از روش درمان الیگونوکلئوتید آنتی‌سنس این واقعیت است که هر یک از آنتی‌سنس‌های متفاوت به‌عنوان یک داروی جدید در نظر گرفته می‌شود و نیاز به تایید کنترلی مجزایی دارد. این امر توسعه آن‌ها را پرهزینه‌تر می‌کند و برای جهش‌های شیوع کمتر که بیماران کافی برای کارآزمایی‌های بالینی وجود ندارد، امکان‌پذیر نیست. در سال ۲۰۱۷ تا ۲۰۱۸ یک بیمار جوان مبتلا به بیماری Batten) ناشی ازجهش‌های بیماری‌زای دوآللی در (CLN7 با یک الیگونوکلئوتید آنتی‌سنس ۲۲ نوکلئوتیدی سفارشی، میلاسن، تحت درمان قرار گرفت. مزایای قابل اندازه گیری در کاهش تشنج مکرر وجود داشت. پتانسیل درمان توسط آنتی‌سنس شاید در آتروفی عضلانی نخاعی بیشتر باشد، به نحوی که در آن ژن فاقد بیان SMN2 بتواند به پروتئین عملکردی SMN1 تقریباً در همه بیماران، با استفاده از تأییدیه FDA داروی الیگونوکلئوتیدی آنتی‌سنس، nusinersen، تبدیل شود. در یک کارآزمایی بالینی بقای طولانی مدت را در نوزادان نشان داده است و استفاده از درمان در بخش بالینی نزدیک‌تر می‌شود. یک رویکرد آنتی‌سنس برای بیماری هانتینگتون با استفاده از تزریق داخل نخاعی دارویی به نام ISIS-HTT که برای اتصال با mRNA تولید شده از آلل گسترش یافته و تشویق به حذف پروتئین سمی طراحی شده، در حال انجام است.

RNA مداخله‌گر

این تکنیک همچنین کاربرد درمانی گسترده‌ای دارد، زیرا هر ژنی ممکن است هدف احتمالی خاموش شدن توسط روش تداخل RNA باشد. بر خلاف درمان با الیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس، که به mRNA هدف متصل می‌شود، در نتیجه تداخل mRNA، RNA هدف شکسته می‌شود و تخمین زده می‌شود که این روش تا ۱۰۰۰ برابر فعال‌تر باشد. RNA ی مداخله گراز طریق تخریب هدفمند mRNAهای حاوی توالی‌های همولوگ با مولکول‌های RNA دو رشته‌ای سنتتیک (معروف به RNAهای کوچک مداخله کننده siRNA) عمل می‌کند (شکل ۱۳-۱۵). siRNAها ممکن است به شکل دارو با استفاده از استراتژی‌های توسعه یافته که برای تثبیت و پایداری الیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس بکار می‌روند یا توسط پلاسمیدها یا وکتورهای ویروسی ارائه شوند. یکی از این ترکیبات ALN TTR02 (معروف به patisiran) است که رسوبات آمیلوئید ترانستیرتین (TTR) را هدف قرار می‌دهد. این رسوبات علت پلی نوروپاتی آمیلوئیدوز خانوادگی در بیماران مبتلا به جهش TTR هستند. یک مطالعه مرحله یک نشان داد که تقریباً ۸۵٪ از پروتئین سرمی TTR و بیماری‌های عصبی در طول ۶ ماه متعادل شده یا حتی بهبود یافته است. با این حال، درمان‌های مرسوم‌تر نیز مؤثر است زیرا پایداری فرم تترامریک TTR که به درستی تاخورده است از طریق یک چاپرون دارویی به نام تافامیدیس امکان‌پذیر است، که در یکی از دو محل پیوند تیروکسین تترامر متصل می‌شود. موفقیت دیگر در درمان siRNA با استفاده از تزریق زیر پوستی جیووسیران در بیماران مبتلا به پورفیری حاد متناوب به دست آمده است. AIP ناشی از بیان ژن دلتا آمینولولینیک اسید سنتاز ۱ (ALAS1) می‌باشد. بیماران در حال درمان کارآزمایی کاهش سطح mRNA ناشی از ALAS1 و همچنین واسطه‌های عصبی سلولی، دلتا آمینولولینیک اسید و پورفوبیلینوژن را نشان دادند و میزان کمتری از حملات پورفیری در مقایسه با مواردی که در دارونما وجود داشت، مشاهده شد. برخی از عوارض جانبی با درجه پایین گزارش شده است.

تصحیح ژن هدفمند

ترمیم ژنهای در جایگاه (in situ) از طریق دستگاه تعمیر DNA سلولی امیدوار کننده است. اثبات اصل و اساس این کار در مدل جانوری بیمار پمپه نشان داده شده است. جهش نقطه‌ای توسط الیگونوکلئوتیدهای دو رشته‌ای کایمر RNA-DNA حاوی توالی نوکلئوتیدی صحیح مورد هدف قرار گرفت. ترمیم در سطح DNA نشان داده شد، و فعالیت آنزیمی طبیعی بازیابی شد. با استفاده از نوکلئازهای انگشت روی (ZFNs) مهندسی شده، می‌توان نوترکیبی همولوگ را تحریک کرد. شکستگی هدفمند DNA توسط پروتئین‌های انگشت روی ایجاد می سود که برای تشخیص جایگاه‌های کروموزومی منحصر به فرد طراحی‌شده و به یک دومن برش غیر اختصاصی DNA از یک آنزیم محدود کننده متصل میگردد. یک شکستگی دو رشته‌ای ناشی از ZFNsهای حاصل می‌تواند با تحریک ترمیم DNA، جهت همولوژیکی بین محل مورد نظر و مولکول خارج کروموزومی، تغییرات ویژه‌ای را در ژنوم ایجاد کند. یک گزارش، تصحیح ژن با حضور ZFN را در

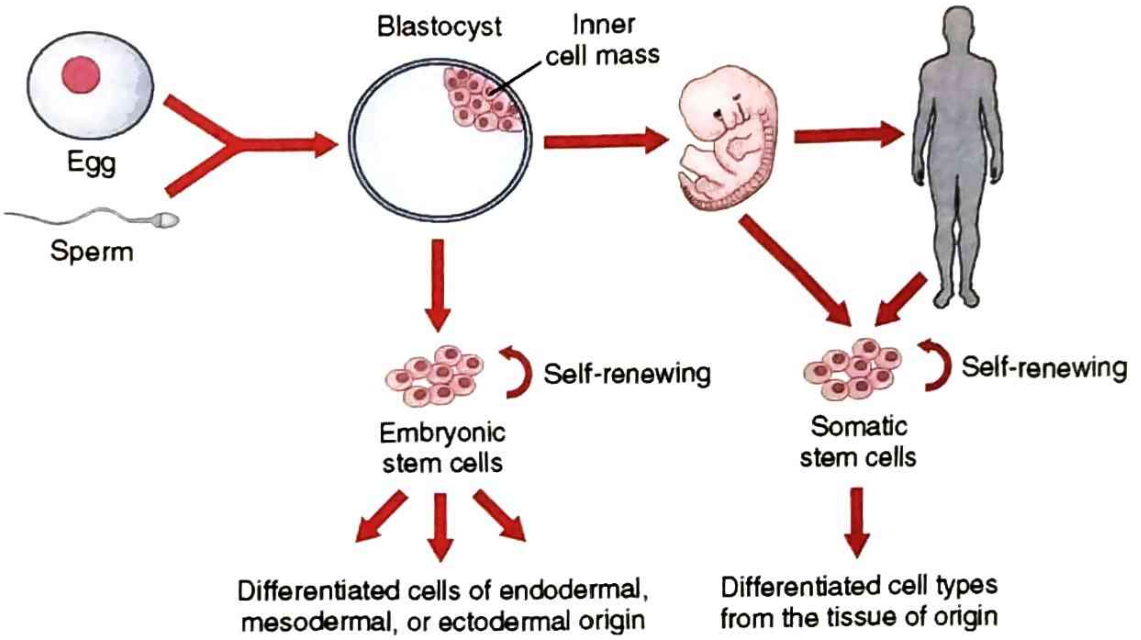


شکل ۱۳-۱۵، مکانیسم تداخل RNA. RNAهای دو رشته‌ای (ds) در یک فرآیند وابسته به آدنوزین تری فسفات (ATP) توسط Dicer (دایسر)، پردازش می‌شوند، تا RNAهای کوچک مداخله‌گر (siRNA) با طول ۲۱-۲۳ نوکلئوتید به همراه دو نوکلئوتید آویزان (overhang) در هر انتها تولید شوند. RNAهای کوچک سنجاق سری (hairpin)، که به صورت اندروژن تولید شده یا از وکتورهای ویروسی بیان شده‌اند، نیز توسط Dicer به siRNA تبدیل می‌شوند. برای بازکردن dsRNA، یک هلیکاز وابسته به ATP مورد نیاز است، که به یک رشته اجازه می‌دهد به کمپلکس خاموش سازی القاشده توسط RNA (RISC) متصل شود. اتصال رشته RNA آنتی سنس، کمپلکس RISC را فعال می‌کند تا mRNAهای حاوی توالی همولوگ را برش بزنند.

سلول‌های بنیادی مغز استخوان بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی‌شکل توصیف نموده است، که منجر به تولید تترامرهای طبیعی (wild type) هموگلوبین می‌شود. در آینده، تکنولوژی CRISPR/Cas9 پتانسیل بالایی برای ویرایش ژنوم در درمان بیماری‌های ژنتیکی ارائه می‌دهد. روش‌های اولیه، سلول‌های بنیادی خونساز بیمار را برداشت کرده و نقص ژنتیکی پیش از بازگرداندن سلول‌ها به مغز استخوان بیمار در شرایط آزمایشگاهی اصلاح می‌شود.

درمان با سلول بنیادی

سلول‌های بنیادی سلول‌های غیرتخصصی هستند که با توجه به ظرفیت خود در خودنوسازی و توانایی تمایز به سلول‌های تخصصی در بسیاری از رده‌های سلولی‌ها تعریف می‌شوند. سلول‌های بنیادی جنینی چندین ظرفیتی هستند، به این معنی که می‌توانند به هر سه لایه زایشی (یعنی کل انواع سلولی که در ارگانیسم بالغ یافت می‌شوند) تمایز یابند. سلول‌های بنیادی سوماتیکی فقط می‌توانند به انواع سلول‌های موجود در بافتی که از آن مشتق شده‌اند، تمایز پیدا کنند (شکل ۱۴-۱۵)، اما می‌توانند از هر انسانی، در هر سنی که باشند، جدا شوند. امروزه اصطلاح سلول بنیادی چندین ظرفیتی القاشده (سلول iPS) بیشتر به جای سلول بنیادی سوماتیکی یا بالغین استفاده می‌شود. پیوند مغز استخوان نوعی سلول درمانی بنیادی سوماتیک است که بیش از ۴۰ سال است که مورد استفاده قرار گرفته است. طی ۵ سال گذشته، سلول‌های بنیادی خون بندجفت به عنوان منبع



شکل ۱۵-۱۴: تولید سلول‌های بنیادی جنینی و سوماتیکی. ادغام اسپرم و تخمک در طول لقاح، یک زیگوت دیپلوئید ایجاد می‌کند که برای ایجاد بلاستوسیست تقسیم می‌شود. سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) از توده سلولی داخلی بلاستوسیست مشتق شده‌اند. ESCهای موجود در محیط کشت می‌توانند بدون تمایز، مجددا خود را تولید کنند و می‌توانند با استفاده از سیگنال‌های مناسب به انواع رده‌های سلولی اندودرم، مزودرم و اکتودرم متمایز شوند. سلول‌های بنیادی سوماتیک همچنین قادر به خودنوسازی هستند و با سیگنال‌های مناسب، به انواع گوناگونی از سلول‌های بافتی که از آن مشتق شده‌اند، متمایز می‌شوند.

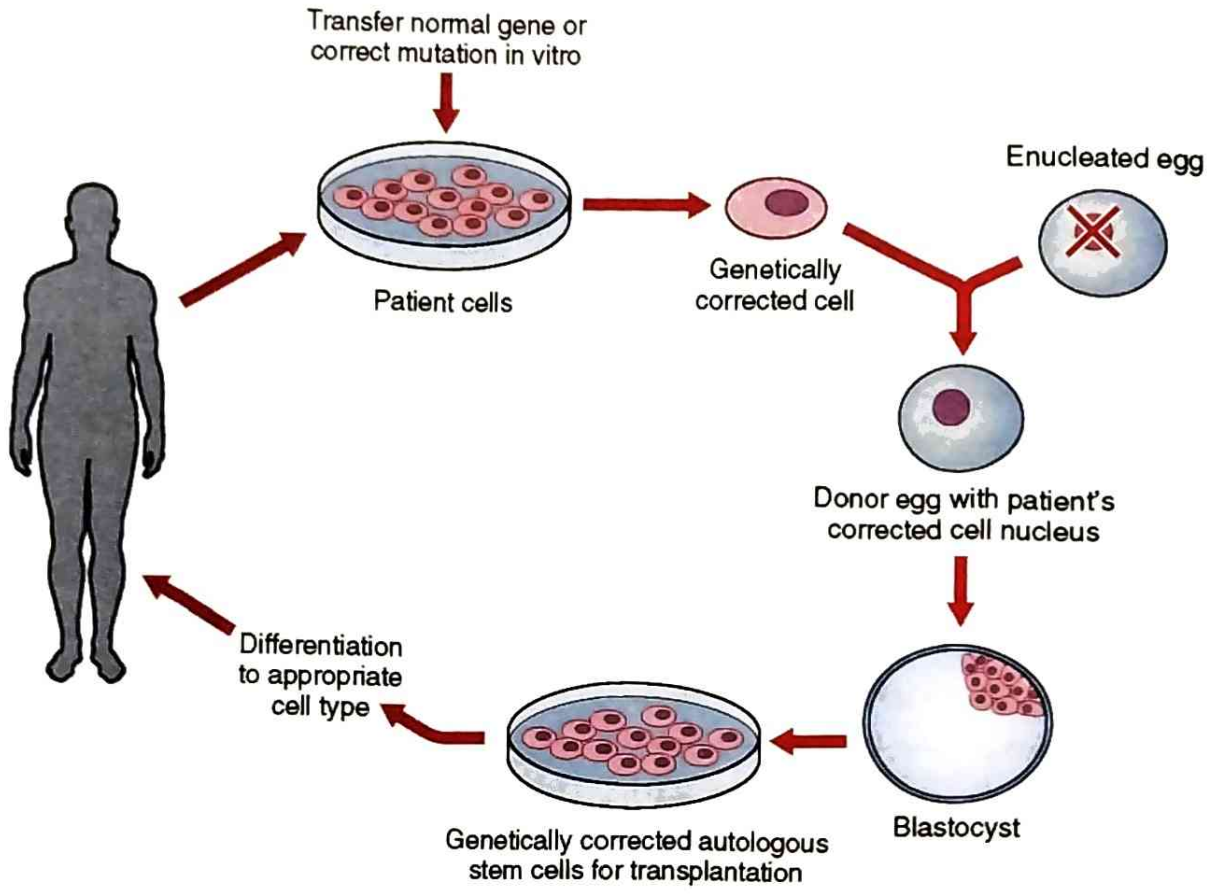
جایگزین معرفی شده اند. اگرچه این پیوندها می‌توانند یک درمان مؤثر برای تعدادی از اختلالات ژنتیکی، از جمله نقص ADA، SCID، آدرنولوکودیستروفی وابسته به X، بیماری‌های ذخیره لیزوزومی و کم خونی فانکونی باشند، اما خطرات مرتبط با عفونت ناشی از سرکوب سیستم ایمنی و بیماری واکنش میزبان علیه پیوند زیاد است. محدودیت اصلی فقدان اهدا کننده مناسب مغز استخوان یا در دسترس بودن سلول‌های بنیادی خون بند جفت هماهنگ با فرد بیمار است. پیوند سلول‌های بنیادی (به عنوان مثال، سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک چندتوان) در رحم، چشم انداز روش جدیدی برای درمان اختلالات ژنتیکی با سن شروع مادرزادی فراهم می‌نماید. عدم بلوغ سیستم ایمنی جنین به معنای آن است که جنین، سلول‌های بیگانه را تحمل خواهد کرد، بنابراین نیازی به مطابقت سلول‌های اهدا کننده با سلول‌های جنین نیست. تعداد کمی کارآزمایی انجام شده است، اما تاکنون پیوندها تنها در موارد SCID موفق بوده‌اند.

درمان با سلول بنیادی جنینی

تراتوما (خوش خیم) و تراتوکارسینوم (بدخیم) تومورهایی هستند که بیشتر در غدد جنسی (گنادها) یافت می‌شوند. نام آنها از کلمه یونانی "(غول) teratos" گرفته شده است. این ظاهر آن‌ها را به خوبی توصیف می‌کند، زیرا این تومورها حاوی دندان، قطعات استخوان، ماهیچه‌ها، پوست و مو هستند. یک آزمایش کلیدی نشان داد که اگر سلول منفرد از یکی از این تومورها برداشته شود و به صورت داخل صفاقی تزریق شود، با تولید انواع سلول‌های موجود در تراتوکارسینوم، به عنوان سلول بنیادی عمل می‌کند. سلول‌های بنیادی جنینی موش ابتدا ۳۰ سال پیش جدا و کشت داده شدند. مطالعات بر روی سلول‌های بنیادی جنینی انسان دیرتر انجام شده است، اما سرعت تحقیقات پس از دستیابی به اولین سلول‌های بنیادی جنینی انسانی کشت شده در ۱۹۹۸ افزایش چشمگیری یافت.

سلولهای بنیادی جنینی جهت پیوند

توانایی سلول بنیادی جنینی (ESC) برای تمایز به هر نوع سلولی به این معنی است که کاربردهای بالقوه درمان ESC وسیع است. یک روش شامل تمایز ESCها در شرایط آزمایشگاهی برای تهیه سلول‌های تخصصی برای پیوند است. به عنوان مثال، امکان کشت ESCهای موش برای تولید نورون‌های تولید کننده دوپامین وجود دارد. هنگامی که این سلول‌های عصبی به



شکل ۱۵-۱۵: سلول‌های بنیادی جنینی برای ژن درمانی. استراتژی ترسیم شده با برداشتن سلول‌ها (به‌عنوان مثال، فیبروبلاست‌ها) از بیمار مبتلا به اختلال تک ژنی و سپس انتقال ژن طبیعی با استفاده از یک وکتور (یا شاید با اصلاح جهش در شرایط آزمایشگاهی) آغاز می‌شود. سپس هسته یک سلول تصحیح شده به یک تخمک فاقد هسته از یک اهدا کننده غیرمرتبط با انتقال هسته سلول سوماتیک منتقل می‌شود. تخمک، که در حال حاضر دارای ژنوم اصلاح شـــده ژنتیکی بیمار است، فعال می‌شود تا در شرایط آزمایشگاهی به بلاستوسیست تبدیل شود. سلول‌های بنیادی اتولوگ تصحیح شده از توده سلولی داخلی (ICM) مشتق می‌شوند. سپس سلول‌های بنیادی هدایت می‌شوند تا به یک نوع سلول خاص تمایز یابند و به بیمار منتقل می‌شوند، در نتیجه این اختلال اصلاح می‌شود.

عنوان مدل‌های موشی برای بیماری پارکینسون پیوند زده شدند، نورون‌های تولید کننده دوپامین بقای طولانی مدت را نشان دادند و در نهایـــت فنوتیپ را اصلاح کردند. این اســـتراتژی "کلونینگِ درمانی" به عنوان درمانی در آینده برای ســـایر اختلالات مغزی مانند سکته مغزی و بیماری‌های عصبی مطرح شده است. با این حال، پس از بسیاری از مطالعات دلگرم کننده کوچک برای پیوند سلول‌های جنینی در بیماری پارکینســـون، سه مطالعه تصادفی، (بصورت double blind, placebo–control) هیچ مزیت اساسی را پیدا نکردند. همچنین، در دو مورد از مطالعات، دیســـکینزی‌هایی ایجاد شد که با وجود کاهش دارو همچنان ادامه داشت. تحقیقات بیشـــتری برای درک و غلبه بر مشکلات دوگانه مزایای غیرقابل پیـــش بینی و مشـــکل دیســـکینزی‌های پس از پیوند ســـلول دوپامینرژیک مورد نیاز اســـت. علاوه بر این، بررسی‌های پس از مرگ بیمارانی که پیوند سلول‌های مغز جنینی رادریافت کرده اند، نشان داد که سلول‌های پیوند شـــده مستعد تحلیل هستند مانند نورون‌های اندروژن در همان ناحیه پاتولوژیک؛ که نشان می‌دهد اثربخشـــی طولانی مدت سلول درمانی بیماری پارکینسون، برای غلبه بر محیط دژنراتیو در مغز ضروری است.

ژن درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی

یک اســـتراتژی جایگزین، اســـتفاده از ESCهـــا به عنوان وسیله‌ای برای انتقال ژن‌هایی است که از طریق تکنولوژی انتقال ژن، اصلاح فنوتیپ را واســـطه می‌کنند. یکی از موانع احتمالی در استفاده از ESCهای انســـانی برای درمان اختلالات ژنتیکی، رد ایمنی سلول‌های پیوندی توســـط میزبان است. این مانع ممکن است با استفاده از انتقال ژن طبیعی مربوطه به سلول‌های اتولوگ

(مانند فیبروبلاست‌های پوستی کشت شده)، انتقال هسته اصلاح شده به یک تخمک فاقدهسته از اهداکننده غیر مرتبط، توسعه ESC "های اصلاح شده" و در نهایت تمایز و پیوند سلول‌های اصلاح شده از همان بیمار برطرف شود. (شکل ۱۵-۱۵).

یکی از اجزای کلیدی کاربردهای بالینی آینده این استراتژی، توانایی استخراج رده‌های سلولی ESC انسانی "شخصی" با استفاده از تکنیک انتقال هسته‌ای است. اگرچه تحقیقات در مورد این تکنولوژی بحث برانگیز بوده است، اما انتقال کارآمد هسته سلول‌های سوماتیک به تخمک‌های فاقد هسته از اهداکنندگان غیر مرتبط و استخراج رده‌های سلولی ESC انسانی از بلاستوسیست‌های حاصل، یک مانع تکنیکی است که برطرف شده است. بحث‌های زیادی پیرامون مسائل اخلاقی استفاده از ESCها وجود دارد و به نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادی جنینی یک پیش نیاز ضروری نیستند، زیرا سلول‌های iPS در بافت‌های بسیار بیشتری از آنچه تصور می‌شد پیدا شده است. بنابراین سلول‌های iPS ممکن است برای پیوند مورد استفاده قرار گیرند.

درمان با سلول‌های بنیادی پلوری‌پوتنت القاشده (iPS)

به نظر می‌رسد که انواع خاصی از سلول‌های بنیادی سوماتیک با توجه به شرایط مناسب، قادر به تمایز به تعدادی از انواع متفاوت سلولی هستند. پیشرفت‌های اخیر در زیست شناسی سلول‌های بنیادی نشان داده است که می‌توان از سلول‌های iPS به منظور درمان موفقیت آمیز جوندگان مدل‌های بیماری پارکینسون استفاده کرد، بنابراین مشکل رد ایمنی را حل کرده و راه را برای پیوندهای اتولوگ آینده برای درمان این بیماری و سایر موارد هموار می‌کند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمال

درمان با سلول بنیادی مزانشیمال (MSC) با وجود وعده آن در ترمیم و بازسازی بافت قلبی، راه مهیجی را برای درمان طیفی از بیماری‌های قلبی-عروقی می‌گشاید. بیماری قلبی-عروقی دلیل عمده‌ی مرگ در کشورهای توسعه یافته است. هرچند کاردیومیوسیت‌ها انعطاف پذیری محدودی را پس از بلوغ حفظ می‌کنند، قلب تا حد زیادی قادر به ترمیم آسیب ساختاری نمی‌باشد. MSCها نسبتاً مصون از ایمنی بوده و فاقد هر دوی سازگاری نسجی اصلی II و بیان پیام کمک‌تحریکی سلول T می‌باشند و هنگام دریافت سیستمیک، توانایی منحصربه‌فردی در فراخوانی سلول‌ها به جایگاه‌های آسیب میوکاردی دارند. این سلول‌ها یا از مغز استخوان داوطلبان بزرگسال سالم و یا از خود بیماران گرفته می‌شوند و قبل از تحویل به قلب آسیب دیده با فاکتورهای مناسب در شرایط آزمایشگاهی کشت داده می‌شوند. مطالعات حیوانی از طریق چندین مکانیسم متمایز مزایای درمانی آن‌ها را نشان داده است که مهمترین آنها ترشح فراوان فاکتورهای پاراکرین است که باعث تقویت بازسازی موضعی می‌شود. کارآزمایی بالینی نشان داده است که این روش ایمن است و در انتظار نتایج آزمایشات بیشتر هستند که ببینند آیا مزیت بالینی واضحی وجود دارد یا خیر.

اختلال ژنتیکی رتینیت پیگمنتوزا که ناشی از فقدان گیرنده‌های نوری می‌باشد، منجر به بروز علائم بینایی در نوجوانان و نابینایی در ۴۰ تا ۵۰ سالگی می‌شود. تجویز سیستمیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از سلول‌های مغز استخوان چندین ظرفیتی در یک مدل موش(rat)، عملکرد بصری را بهبود بخشیده است و کارآزمایی‌های بالینی برای آزمایش این رویکرد در انسان در حال انجام است. این یک پیشرفت بالقوه هیجان انگیز برای درمان آینده سایر اشکال تخریب شبکیه و سایر بیماری‌های عروقی چشمی مانند رتینوپاتی دیابتی است.

سومین کاربرد درمان با MSC در ترمیم استخوان و بیماری‌های متابولیکی استخوان مانند استئوژنز ایمپرفکتا (فصل۶) و هیپوفسفاتازی است، زیرا MSCها همچنین می‌توانند به استخوان و غضروف نیز تمایز یابند.

سلول‌های بنیادی قرنیه

لبه قرنیه دارای سلول‌های بنیادی اپیتلیال قرنیه‌ای است که به سلولهای بنیادی لیمبال (LSCs) معروف هستند. بیماری قرنیه، مانند عفونت‌ها، اختلالات ایمونولوژیکی تومورها، ضربه و سوختگی‌های شیمیایی، اغلب منجر به کمبود سلول‌های بنیادی قرنیه شده و متعاقباً به از دست‌رفتن بینایی می‌انجامد. درمان کمبود سلول‌های بنیادی قرنیه (LSCD) در هشت بیمار که LSCD کامل در یک چشم داشتند، انجام شده است. یک نمونه کوچک از اپیتلیوم قرنیه چشم سالم بیمار برداشته شد و در کشت سلولی با استفاده از سرم خود بیمار رشد کرد و سلول‌های آمنیوتیک جهت تأمین نیازهای محیط کشت اهدا شد. دوازده روز بعد، LSCها به چشم ناسالم بیماران پیوند زده شد و گروه به مدت ۱۸ ماه تحت پیگیری قرار گرفت. به طور کلی، همه بیماران کاهش درد و افزایش بینایی داشتند. درمان سلول‌های بنیادی در

حـــال حاضر از پیش بالینی (مطالعات روی حیوانات) تا کارآزمایی بالینی برای انواع اختلالات پیشـــرفت کرده اســـت. به طور کلی، این مطالعات پتانسیل عظیمی در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند، اما تاکنون در انســـان‌ها موفقیت محدودتری داشـــته‌اند. بیماران، گذشته از شرکت در کارآزمایی‌های کنترل‌شده باید آگاه شوند که درمان با ســـلول بنیادی در مراحل اولیه است و در معرض درمانی قرار می‌گیرند که ایمنی و کارآمدی آن هنوز ثابت نشـــده اســـت. یک شکل ناخواسته خروجی تحقیقات سلول‌های بنیادی، توسعه زمینه‌ای تحت عنوان توریســـم ســـلول بنیادی می‌باشد. بیماران به کشورهایی ســـفر می‌کنند که در آنها درمان برپایه سلول‌های بنیادی تنظیم نشـــده و از لحاظ علمی تایید شده نمی‌باشند. این درمان‌هـــا در بهترین حالت، بی‌اثـــر و در بدترین حالت خطرناک هستند.

مفاهیم بنیادی

۱. فارماکوژنومیکس به عنوان مطالعه تعامل ســـاخت ژنتیکی افراد و پاســـخ به دارو تعریف می‌شـــود. تمایز کلیدی بین فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیک این است که اولی مطالعه تنوع پذیری در پاسخ‌های دارویی منتســـب به ژن‌های افراد را توصیف می‌کند و دومی مطالعه کل ژنوم مربوط به پاسخ دارویی را شرح می‌دهد.

۲. آگاهی در خصوص سبب‌شناســـی ژنتیکی و پاتوفیزیولوژی فرآیند بیماری می‌توانـــد به درمان‌هـــای طبقه‌بندی‌شـــده منتهی گردد. مثال‌هایی از اصطلاحاً پزشـــکی شـــخصی یا دقیق شـــامل درمان با ســـولفونیل‌اوره برای انواع خاصی از دیابـــت تک‌ژنی، ایواکافتور و لوماکافتـــور بـــرای سیســـتیک فیبروزیس، تراســـتوزوماب برای ســـرطان‌های پســـتان با بیان بیش از حد HER2، ایماتینیب برای لوســـمی میلوئید مزمن و جفی‌تینیب برای ســـرطان‌های ریه سلول غیرکوچک همراه با فعال‌ســـازی جهش‌های EGFR می‌باشـــند. اکنون آزمایـــش وضعیت B*۵۷۰۱ پیش از تجویـــز آباکاویر برای بیمـــاران مبتلا به عفونت HIV، معمول اســـت تا پتانســـیل خطر حساسیت بسیار کشنده، کم شود.

۳. ژن‌درمانی به انتقال درمانگر ماده‌ی ژنتیکی به درون ســـلول‌های بیمار به عنوان یک دارو اطلاق می‌گردد. این نیازمند مشخص‌بودن ژن دخیل، تعیین نوع ســـلول یا بافت خاصی که قرار اســـت مورد هدف قرار بگیرد، ایجاد یک سیستم وکتوری کارآمد، قابل اطمینان و ایمن که منجر به بیان مستمر پایدار ژن واردشده می‌گردد و اثبات ایمنی و کارآمدی مدالیته‌ی خاص ژن‌درمانی می‌باشد. موفقیت‌هایی با تحویل یک نســـخه‌ی عملکردی از ژن مربوطه یا از طریق تغییر بیان ژن از طریق درمان با آنتی‌سنس به دست آمده است اما با این حال ژن‌درمانی به طور گسترده دردسترس نمی‌باشد.

۴. ژن‌درمانـــی رده‌ی زایشـــی به طور کلی به عنوان یک مســـأله‌ی غیرقابل قبول از نظر اخلاقی لحاظ می‌شود، در حالیکه ژن درمانی سلول سوماتیک معمولاً پذیرفته‌شده است زیرا مشابه با درمان‌های موجود نظیر پیوند عضو به نظر می‌رسد.

۵. سلول‌های بنیادی پلوری‌پوتنت جنینی یا القایی می‌توانند در رویکرد بازسازی کاربرد درمانی داشته باشند. این سلول‌ها در رویکرد فوق در شرایط آزمایشگاه به انواع سلولی تخصص‌یافته (یا اجداد سلول‌های تخصص‌یافته‌ی هدف) تمایز پیدا کرده و ســـپس به بدن فرد پیوند زده می‌شـــوند تا جایگزین بافت‌ها یا ســـلول‌های بیمار شوند. آن‌ها می‌توانند به عنوان وســـیله‌ی تحویل در تکنولوژی انتقال ژن مورد استفاده قرار گیرند.

نکته ایی برای فصل ۱۵ از کتاب تامپسون

مثالهایی از بیماری‌های ارثی درمان شده از طریق ژن درمانی بافت سوماتیک

بیماری	پروتئین یا ژن درگیر	وکتور انتقال یافته یا سلول هدف
SCID وابسته به جنس	زیرواحدگیرنده سایتوکاین γC در چندین گیرنده اینترلوکین	وکتور رتروویروسی سلول بنیادی هماتوپوتیک آلوژنیک
SCID ناشی از نقص ADA	آدنوزین دآمیناز	وکتور رتروویروسی سلول بنیادی هماتوپوتیک آلوژنیک
آدرنولکودیستروفی وابسته به X	یک ناقل کاست پراکسیزومی متصل شونده به ATP	وکتور لنتی ویروس سلولهای بنیادی هماتوپویتیک اتولوگ
نقص لیپوپروتئین لیپاز	لیپوپروتئین لیپاز	تزریق درون ماهیچه‌ای وکتور ویروسی همراه با آدنو ویروس
لکودیستروفی متاکروماتیک	آریل سولفاتاز A	وکتور لنتی ویروس بیان کننده ARSA به میزان بیش از نیاز فیزیولوژیکی
سندرم ویسکات آلدریچ	پروتئین WAS یک تنظیم کننده پلیمریزیاسیون اکتین در سلول هماتوپویتیک	وکتور لنتی ویروس سلول بنیادی هماتوپویتیک اتولوگ
هموفیلی B	فاکتور IX	وکتور ویروسی همراه با آدنو ویروس یک بار تزریق درون وریدی
بتا تالاسمی	بتا گلوبین	وکتور لنتی ویروس سلول بنیادی هماتوپویتیک اتولوگ
شکلی از کوری مادرزادی لبر	RPE۶۵ پروتئینی لازم برای چرخه رتینوئیدها تا رسیدن به فتورسپتورها	وکتور ویروسی همراه با آدنو ویروس سلول اپیتلیال رنگدانه شبکیه

نکته‌ای از استراخان :

پروتئین‌های نوترکیب از طریق کلون کردن ژنهای انسانی و بیان آنها برای ساخته شدن پروتئین ایجاد می‌شوند. معمولا داخل سلول‌های پستانداران مثل فیبروبلاست انسان یا رده سلولی تخمدان همستر چینی تولید می‌شوند.

مثالهایی از پروتئین‌های نوترکیب:

درمان	پروتئین نوترکیب
دیابت	انسولین
کمبود هورمون رشد	هورمون رشد
هموفیلی A	VIII فاکتور انعقاد خون
هموفیلی B	IX فاکتور انعقاد خون
لوسمی سلول Hairy هپاتیت مزمن	اینترفرون الفا
بیماری مالتیپل اسکلروزیس	اینترفرون بتا
عفونت در بیماران مبتلا به گرانولوماتوز مزمن	اینترفرون گاما
اختلالات ترومبوز	فعال کننده پلاسمینوژن بافتی
چاقی	لپتین
کم خونی	اریتروپویتین

مثالهایی از آنتی بادی منوکلونال درمانی تصویب شده:

Table 22.2 Examples of licensed therapeutic monoclonal antibodies (mabs)

Disease category	Target protein	mAb trade name (generic name)	mAb type *	Disease(s) treated
Autoimmune disease/immunologic	CD11a	Raptiva (efalizumab)	Humanized	Psoriasis
	IgE	Xolair (omalizumab)	Humanized	Asthma
	Integrin α4	Tysabri (natalizumab)	Humanized	Multiple sclerosis
	TNFα	Remicade (infliximab)	Chimeric	Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Crohn disease, ulcerative colitis
		Humira (adalimumab)	Human	Crohn disease, rheumatoid arthritis and others
Cancer	CD20	Rituxan (rituximab)	Chimeric	Lymphomas, leukemias
	EGFR	Erbitux (cetuximab)	Chimeric	Metastastic colon cancer; head and neck cancer
		Vectibix (panitumumab)	Human	Colorectal cancer
	HER2	Herceptin (trastuzumab)	Humanized	Metastatic breast cancer
	VEGF	Avastin (bevacizumab)	Humanized	Colorectal, breast, renal, NSCL cancer
Other diseases	F protein (RSV)	Synagis (palivizumab)	Humanized	Respiratory syncytial virus prophylaxis
	VEGF	Lucentis (ranibizumab)	Humanized	Age-related macular degeneration

اینترا بـــادی دارای زنجیره پلی پپتید منفرد هســـتند و این آنتی‌بادی‌هـــا با قطعات متغیر با زنجیـــره منفرد (scfv تقریبا تمام اختصاصیت اتصال یک آنتی بادی منوکلونال را دارند اما محدود به یک زنجیره متغیر غیرگلیکوزیله منفرد هستند. می‌توان آنها را در مقیاس بزرگ در باکتری و مخمر یا حتی ســـلول گیاهی تولید کرد. آنها مزیت پایداری در محیط کاهشـــی درون سلولی را دارند و بر این اســـاس به عنوان آنتی بادی داخل ســـلولی (اینترابادی) مناسب هســـتند. این آنتی‌بادی‌ها برای اتصال به مولکول هدف خاص درون سلول طراحی شده اند و هر جا نیز باشد می‌توانند به عنوان بخش ویژه درون سلولی اختصاصی هدایت شوند.

چهار دسته از ناقلین ویروسی که به طور وسیعی در پروتکل ژن درمانی استفاده شده‌اند:

Virus class	Viral genome	Cloning capacity	Integrating?	Target cells	Transgene expression	Vecto and com
Gamma-retroviruses (oncoretroviruses); see Figures 8.6–8.9	ssRNA; ~8–10 kb	7–8 kb	Yes	Dividing cells only	Long-lasting	Modera yield Risk of activati cellular oncoge
Lentiviruses, notably HIV; see Figure 22.7A	ssRNA; ~9 kb	Up to 8 kb	Yes	Dividing/nondividing cells Tropism varies	Long-lasting and high level expression	High ve yield Low risl oncoge activati
Adenoviruses	dsDNA; 38–39 kb	often 7.5 kb but up to 34 kb	No	Dividing and nondividing cells	Transient but high level expression	High ve yield Immun a major
Adeno-associated viruses (AAV); see Figure 22.7B	ssDNA; ~5 kb	<4.5 kb	No (mostly)*	Dividing/nondividing cells Strains can be selectively tropic	High level expression in medium to long-term (year)	High ve yield Small cl capacit Immun is less o probler for ade

بخش ۳

فصل ۱۶

ناهنجاری‌های مادرزادی و سندرم‌های بدریختی و ناتوانی‌های یادگیری

بی‌شک نام‌های بسیار عجیبی بر بیماری‌ها می‌گذارند."
افلاطون

شکل‌گیری یک انسان، فرآیندی که گاه به‌عنوان مورفوژنز (ریخت‌زایی) شناخته می‌شود، شامل تعامل بسیار پیچیدهٔ عوامل ژنتیکی و محیطی می‌باشد؛ اگرچه هنوز به طور کامل درک نشده است اما اسرار آن در حال آشکار شدن می‌باشد (به فصل ۹ مراجعه کنید). به‌علت پیچیدگی فوق‌العادهٔ این پدیده‌ها تعجبی ندارد که گاهی اشتباهی صورت گیرد. این شگفت‌آور نیست که در بسیاری از ناهنجاری‌های مادرزادی، عوامل ژنتیکی به وضوح دخیل هستند. بیش از ۵۰۰۰ سندرم بدشکلی، ناهنجاری مادرزادی چندگانه و سندرم‌های عقب‌ماندگی ذهنی (ID) در پایگاه اطلاعاتی دیسمورفولوژی لندن شرح داده شده است. این پایگاه اطلاعاتی ناهنجاری‌های تک‌ژنی(مندلی)، تک گیر و غیرژنتیکی و همچنین مواردی که توسط عوامل تراتوژن ایجاد می‌شود را دربر می‌گیرد. در حال حاضر علت اکثر بیماری‌های ناشی از جهش‌های تک ژنی شناخته شده است و تکنولوژی توالی‌یابی نسل بعد امکان این را دارد که علل سایر این بیماری‌ها را آشکار سازد. ما در این فصل محدود نمی‌توانیم به این حوزه‌ی گسترده به درستی بپردازیم، بسیاری از مثال‌ها در فصول دیگر ذکر می‌شوند (برای مثال فصول ۹ و ۱۷) اما در این فصل ما تأثیر کلی ناهنجاری‌ها بر مورفوژنز را با مرور موارد ذیل، بررسی می‌کنیم:

۱. بروز ناهنجاری‌ها در مراحل مختلف از زمان لقاح به بعد
۲. ماهیت ناهنجاری‌ها و روش طبقه‌بندی آنها
۳. علل ایجاد آن‌ها درصورت مشخص بودن و با تأکید ویژه بر نقش ژنتیک در ایجاد آن‌ها.

میزان بروز

سقط خودبه‌خودی جنین در سه ماههٔ نخست بارداری

تخمین زده می‌شود که تقریباً ۵۰% تمام بارداری‌های انسان، پیش از لانه‌گزینی در روز ۶-۵ پس از لقاح و یا اندکی پس از آن، پیش از آنکه مادر متوجه شود که باردار است، سقط می‌شوند. در میان سقط‌های تشخیص داده شده، حداقل ۱۵% در قالب سقط‌های خودبه‌خودی، پیش از هفتهٔ دوازدهم بارداری خاتمه می‌یابند. حتی اگر بتوان از بقایای سقط نمونه‌گیری نمود، اغلب تعیین علت وقوع سقط بسیار دشوار است. با این وجود بررسی دقیق تعداد زیادی از جنین‌هایی که دچار سقط خودبه‌خود شده بودند نشان داد که بین ۸۵-۸۰% موارد، ناهنجاری‌های ساختاری بزرگ و عمده‌ای وجود دارد. این ناهنجاری‌ها از فقدان کامل جنین در کیسه حاملگی در حال تکوین-تخمک‌آسیب دیده - تا رویانی باشکل بسیار معیوب و یا وجود ناهنجاری خاص در یکی از اعضای بدن متنوع می‌باشد.

ناهنجاری‌های کروموزومی مانند تریزومی، مونوزومی و یا تریپلوئیدی، در تقریباً ۵۰% تمامی سقط‌های خودبه‌خودی مشاهده می‌شود. این نسبت در صورت وجود یک ناهنجاری ساختاری بزرگ و عمده به ۶۰% افزایش می‌یابد، و به احتمال زیاد ناهنجاری‌های تک‌ژنی از نو یا تحت میکروسکوپی، عامل ایجادکننده بقیه‌ی موارد باشند.

ناهنجاری‌های مادرزادی و مرگ و میر پیش از تولد

آمار مرگ‌ومیر پیش از تولد شامل تمام نوزادانی است که پس از هفته ۲۸ بارداری مرده به دنیا می‌آیند و همچنین مرگ تمامی نوزادان در خلال اولین هفتهٔ زندگی، می‌شود. از بین تمامی مرگ‌های پیش از تولد، ۳۰-۲۵% به‌علت یک ناهنجاری ساختاری جدی رخ می‌دهد و در ۸۰% از این موارد عوامل ژنتیکی

می‌توانند دخیل باشند. سهم نسبی ناهنجاری‌های ساختاری در مرگ‌ومیرهای پیش از تولد در کشورهای در حال توسعه کمتر است، زیرا عوامل محیطی و مراقبت‌های بهداشتی نقش بسیار بیشتری را ایفا می‌کنند.

نوزادان تازه متولد شده

در بسیاری از کشورها، بررسی میزان ناهنجاری‌های عمده و جزئی در نوزادان تازه متولد شده انجام شده‌است. ناهنجاری عمده، ناهنجاری‌ای است که دارای پیامدهای نامطلوبی بر عملکرد یا مقبولیت اجتماعی فرد باشد (جدول ۱-۱۶). در مقابل، ناهنجاری‌های جزئی، از نظر پزشکی و همچنین ظاهری، حائز اهمیت نمی‌باشند (کادر ۱-۱۶). با این حال، تمایز بین ناهنجاری‌ها به دو صورت عمده و جزئی همیشه کار آسانی نیست، برای مثال گاهی یک فتق کشاله ران، منجر به انسداد روده شده و نیازمند عمل جراحی است. بنابراین خطر عواقب جدی وجود دارد. بررسی‌ها نشان می‌دهند که ۳-۲% از همهٔ نوزادان، حداقل دارای یک ناهنجاری عمده آشکار در هنگام تولد هستند. میزان واقعی بروز ناهنجاری عمده مشتمل بر ناهنجاری‌هایی مثل بدشکلی‌های مغز، که بعدها در زندگی خود را نشان می‌دهند، احتمالاً نزدیک به ۵% است. ناهنجاری‌های جزئی تقریباً در ۱۰% از کل نوزادان وجود دارد. اگر دو ناهنجاری و یا بیشتر در نوزاد تازه متولد شده وجود داشته باشد، احتمال بروز یک ناهنجاری عمده در نوزاد ۲۰-۱۰% می‌باشد.

چشم‌انداز طولانی مدت یک کودک مبتلا به ناهنجاری عمده به ماهیت خاص نقایص در هنگام تولد و این‌که آیا این نقص قابل درمان است یا خیر، بستگی دارد.

پیش آگهی

کلی برای این گروه از نوزادان نسبتاً ضعیف است، تا ۲۵% در اوایل نوزادی می‌میرند، ۲۵% به ناتوانی‌های ذهنی و فیزیکی مبتلا خواهند شد و ۵۰% باقیمانده دارای اینده متوسط تا خوبی پس از درمان هستند.

مرگ و میر دوران کودکی

ناهنجاری‌های مادرزادی سهم قابل توجهی در مرگ‌ومیر دوران کودکی دارند. در طول دوران نوزادی تقریباً ۲۵% از تمامی موارد مرگ‌ها در اثر ناهنجاری‌های ساختاری عمده، ۲۰% بین سنین ۱۰-۱ سالگی و نزدیک به ۷/۵ % در کودکان بین سنین ۱۵-۱۰ سالگی رخ می‌دهد.

با جمع آوری داده‌های مربوط به ناهنجاری‌های ذکر شده در سقط‌های خود به خودی و نوزادان تازه متولد شده، مشخص شده است که حداقل ۱۵% از تمامی بارداری‌های تشخیص داده شده انسان، دارای ناهنجاری‌های ساختاری هستند (جدول ۲-۱۶). همچنین عوامل ژنتیکی احتمالا در ایجاد حداقل ۵۰% از آن‌ها، دخیل هستند.

جدول ۱-۱۶ نمونه‌هایی از ناهنجاری‌های ساختاری عمده مادرزادی

سیستم و ناهنجاری	میزان بروز در هر ۱۰۰۰ تولد
قلب و عروق	۱۰
نقص دیواره بین بطنی	۲,۵
نقص دیواره دهلیزی	۱
گشادی مجرای شریانی	۱
تترالوژی فالوت	۱
سیستم عصبی مرکزی	۱۰
آنانسفالی (بی‌مغزی)	۱
هیدروسفالی (تجمع آب در سر)	۱
میکروسفالی	۱
اسپینا بیفیدای خاجی - کمری	۲
دستگاه گوارش	۴
شکاف لب/کام	۱,۵
فتق دیافراگمی	۰,۵
آترزی مری	۰,۳
مسدود بودن مقعد	۰,۲
اندام‌ها	۲
قطع عضو عرضی	۰,۲
دستگاه ادراری تناسلی	۴
فقدان دوطرفه کلیه‌ها	۲
کلیه‌های پلی کیستیک (نوزادان)	۰,۰۲
اکستروفی مثانه	۰,۰۳

تعریف و طبقه‌بندی نواقص تولد

تاکنون در این فصل اصطلاحات «ناهنجاری مادرزادی»

کادر ۱-۱۶ نمونه‌هایی از ناهنجاری‌های جزئی ساختاری مادرزادی

زائده یا حفره اطراف گوش
چین‌های اپی کانتوس(کناره‌های چشم)
انسداد مجاری اشکی
لکه‌های براش فیلد (سفید) در عنبیه
گودی لب
شیار منفرد کف دست
کلینو داکتیلی انگشت پنجم
سین داکتیلی انگشت دوم و سوم
نوک پستان اضافی
فتق نافی
هیدروسل
حفره خاجی (ساکرال)

و «نقص تولد» در یک مفهوم کلی برای توصیف تمام انواع ناهنجاری‌های ساختاری که می‌تواند در یک رویان، جنین یا نوزاد تازه متولد شده رخ دهد به‌کار رفته است. اگرچه استفاده از این اصطلاحات به هنگام مطالعهٔ بروز کلی همه ناهنجاری‌ها، کاملاً مورد قبول می‌باشند اما آنها هیچ اطلاعاتی از مکانیسم‌های احتمالی فراهم نمی‌کنند. تعاریف اختصاصی‌تری ارائه شده است که دارای مزیت‌هایی در طبقه‌بندی بالینی و سبب‌شناسی (اتیولوژیک) برای درک بهتر، می‌باشند.

ناهنجاری‌های منفرد

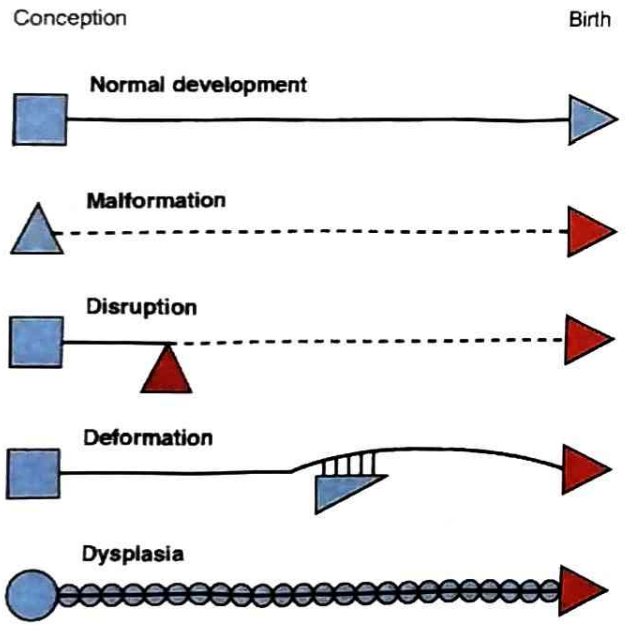
ناهنجاری‌های منفرد ممکن است مبنای ژنتیکی یا غیر ژنتیکی داشته باشند. سیستم اصطلاحاتی که به‌کار می‌روند برای توصیف آن‌ها، به فهم مکانیسم‌های مختلفی که ممکن است در این امر نقش داشته باشند کمک کرده و می‌توان آن‌ها را به صورت شماتیک نشان داد (شکل ۱-۱۶).

بدشکلی

بدشکلی، یک نقص ساختاری اولیه در یک عضو و یا بخشی از یک اندام می‌باشد که به‌علت ناهنجاری ذاتی در فرآیند تکوین رخ می‌دهد. پیش‌تر به عنوان ناهنجاری اولیه یا ذاتی شناخته می‌شد. وجود یک بدشکلی دال بر آن است که تکوین اولیهٔ یک بافت و یا اندام خاص متوقف شده یا به اشتباه هدایت شده است. مثال‌های رایج در مورد بدشکلی‌ها شامل: ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی مانند نقایص دیوارهٔ بطنی یا دهلیزی، شکاف لب (لب شکری) و شکاف کام، نقایص لولهٔ عصبی است

جدول ۲-۱۶ میزان بروز ناهنجاری‌های ساختاری

میزان بروز	%
سقط‌های خود به خودی	
سه ماهه اول	۸۰-۸۵
سه ماهه دوم	۲۵
همه نوزادان	
ناهنجاری عمده آشکار در بدو تولد	۲-۳
ناهنجاری عمده آشکار پس از تولد	۲
ناهنجاری‌های جزئی	۱۰
مرگ در دوره پیش از تولد	۲۵
مرگ در سال اول زندگی	۲۵
مرگ در۱-۹ سالگی	۲۰
مرگ در ۱۰-۱۴ سالگی	۷٫۵



شکل ۱-۱۶: نمایش شماتیک مکانیسم‌های متفاوت در ریخت‌زایی. برای بدشکلی (malformation)، از هم گسیختگی (disruption) و دیسپلازی (dysplasia). خطوط شکسته نماد پتانسیل تکوینی است و نه زمان بروز این نقص، که ممکن است زمان ایجاد این نقص در اواخر دوره جنینی باشد.

(شکل ۲-۱۶). اکثر بدشکلی‌هایی که فقط یک اندام واحد را درگیر می‌کنند، وراثت چند عاملی را نشان می‌دهند که دال بر تعامل ژن(ها) با فاکتورهای دیگر است (به فصل ۱۰ مراجعه کنید). بدریختی‌های متعدد به احتمال زیاد در نتیجه ناهنجاری‌های

شکل ۲-۱۶، کودک مبتلا به میلومننگوسل سینه‌ای-مهره‌ای بزرگ، که شامل بیرون زدگی طناب نخاعی است که با مننژپوشیده شده‌است.

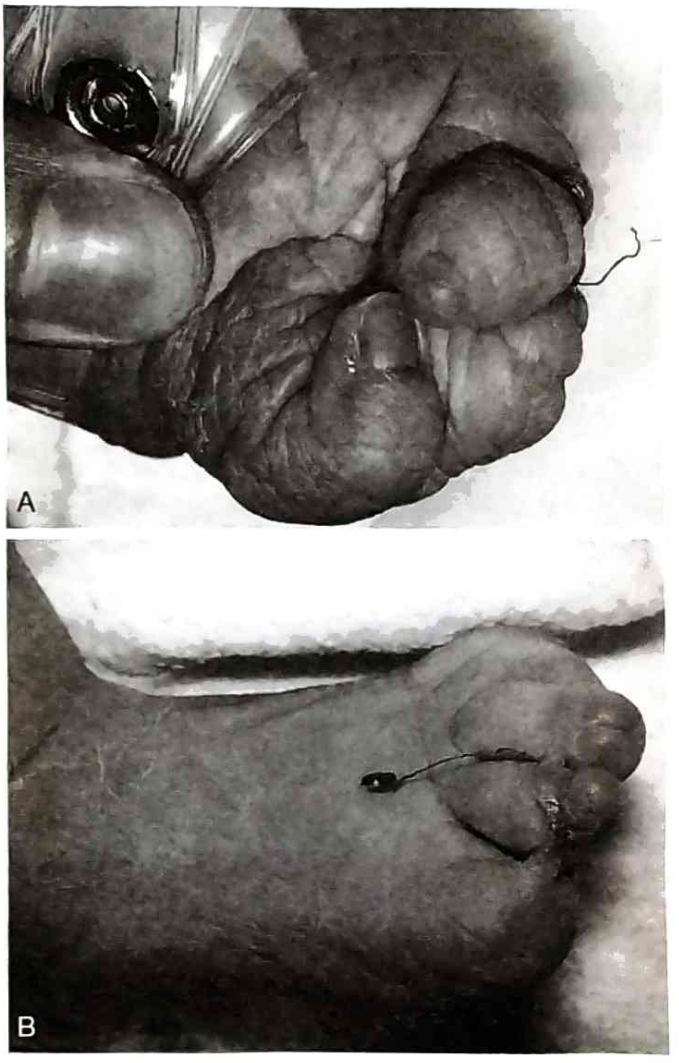
کروموزومی ایجاد می‌شوند، اما ممکن است به سبب جهش‌های تک ژنی نیز باشند.

از هم گسیختگی

واژه از هم گسیختگی (قطع شدگی)، به ساختار غیرطبیعی یک عضو یا بافت که در نتیجه ایجاد اختلال در فرآیند تکوین طبیعی آن بافت یا اندام از عوامل خارجی ایجاد شده، اشاره دارد. این عنوان درگذشته، به عنوان ناهنجاری ثانویه یا بیرونی شناخته می‌شد و شامل ایسکمی (کم‌خونی موقت)، عفونت و تروما (آسیب و ضربه) می‌شود. مثالی از هم‌گسیختگی، تأثیر پیچیدن نوار یا رشته آمنیون به دور اندام یا اعضای بدن نوزاد است که بر تکوین اندام تاثیر گذار است (شکل ۳-۱۶). طبق تعریف، رخداد ازهم‌گسیختگی ژنتیکی نمی‌باشد، اگرچه گاهی اوقات عوامل ژنتیکی می‌توانند زمینهٔ بروز رخدادهای مستعدکننده ازهم‌گسیختگی را مساعد نمایند. برای مثال نسبت کوچکی از نوارهای آمنیونی، ناشی از نقص ژنتیکی کلاژن است که باعث ضعیف شدن آمنیون شده و باعث بریدگی یا پارگی خود به خودی می‌گردد.

بدریختی

بدریختی نقصی است که ناشی از فشارهای مکانیکی غیرطبیعی می‌باشد و باعث بدشکل کردن یک ساختار طبیعی می‌شود. به عنوان مثال می‌توان به دررفتگی لگن، پا چنبری (پای چماقی) موضعی خفیف (شکل ۴-۱۶)، ناشی از کاهش مایع آمنیوتیک (الیگوهیدرامنیوز) و یا تراکم بالای درون رحمی به‌علت حاملگی دوقلویی و یا وجود یک رحم با ساختار غیرطبیعی



شکل ۳-۱۶، A) دست و B) پای نوزادی که نشان‌دهنده قطع‌شدگی انگشتان ناشی از نوارهای آمنیوتیک است. باقی‌مانده نوارهای آمنیون دیده می‌شود.

شکل ۴-۱۶، کودکی با اندام تحتانی مبتلا به تالیپس اکوینوواروس

اشاره کرد. بدریختی‌ها معمولاً در اواخر بارداری رخ می‌دهند و پیش‌آگهی خوبی با درمان مناسب دارند؛ برای مثال اتل گذاری برای پاچنبری‌ها، زیرا عضو درگیر از لحاظ ساختاری طبیعی است.

دیسپلازی

دیسپلازی سازمان‌دهی یا تجمع غیرطبیعی سلول‌ها در یک بافت است. اثرات آن معمولاً هر جا که آن بافت خاص وجود داشته باشد، مشاهده می‌گردد. برای مثال در دیسپلازی اسکلتی مانند دیسپلازی تاناتوفوریک، که ناشی از جهش ژن‌های FGFR3 است (فصل ۹)، تقریباً تمامی استخوان‌ها را درگیر می‌کند (شکل ۵-۱۶). همچنین در دیسپلازی اکتودرمی نیز بافت‌های مختلف با منشاء اکتودرمی مانند مو، دندان، پوست و ناخن درگیر می‌باشند (شکل ۶-۱۶). اکثر دیسپلازی‌ها ناشی از نقایص تک‌ژنی هستند و همراه با خطر عود مجدد زیادی برای خواهر، برادر و فرزندان می‌باشند.

ناهنجاری‌های چندگانه

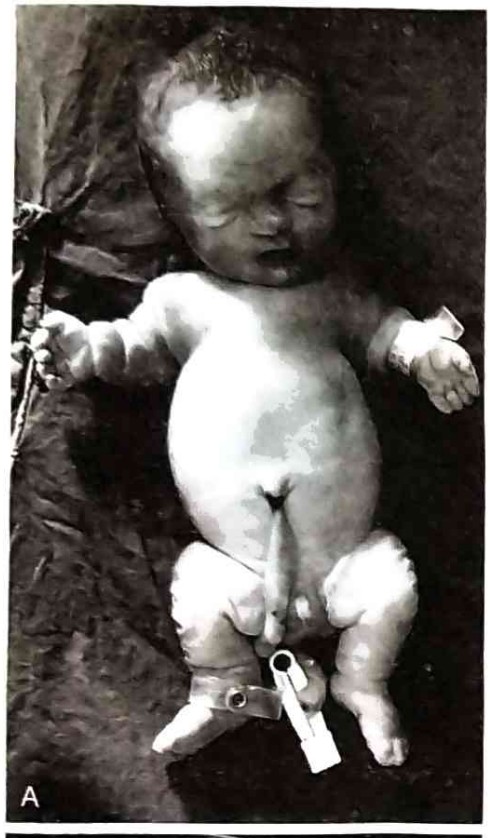
توالی

این مفهوم یافته‌هایی را توصیف می‌کند که در نتیجه آبشاری از رویدادها، که توسط یک عامل اصلی اولیه آغاز شده است، رخ می‌دهد و ممکن است منجر به بدشکلی یک عضو واحد شود. در توالی‌پاتر، نشت مزمن مایع آمنیوتیک یا خروج غیرطبیعی ادرار جنین منجر به اولیگوهیدرامینوس می‌شود (شکل ۷-۱۶). این حالت باعث فشردگی جنین شده، در نتیجه جنین با چهره مچاله و له شده، در رفتگی لگن، پای چنبری و هیپوپلازی ریوی (شکل ۸-۱۶) مشاهده می‌شود که معمولاً منجر به مرگ نوزادان در اثر نارسایی تنفسی می‌گردد.

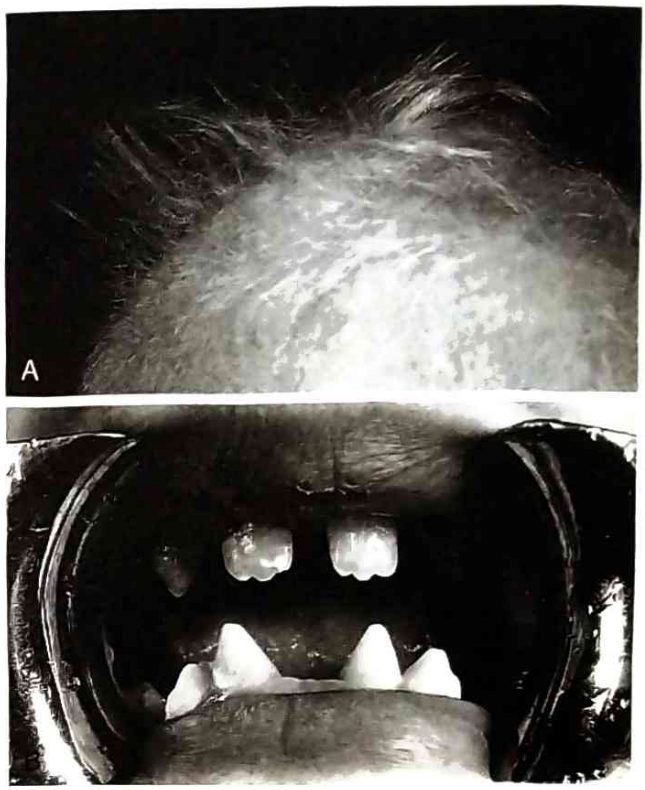
سندرم

در عمل واژه سندرم، با بی‌دقتی زیادی استفاده می‌شود (به عنوان مثال سندرم نوار آمنیوتیک) اما از نظر تئوری برای الگوهای سازگار و قابل شناسایی ناهنجاری‌هایی که اغلب برای آنها دلیل شناخته شده‌ای وجود دارد به‌کار می‌رود. این علل اساسی می‌تواند شامل ناهنجاری‌های کروموزومی مانند سندرم داون، یا نقایص تک‌ژنی باشد، مانند سندرم وان در - وود، که در آن شکاف لب و یا کام همراه با فرورفتگی‌هایی در لب پایین مشاهده می‌شود (شکل ۹-۱۶).

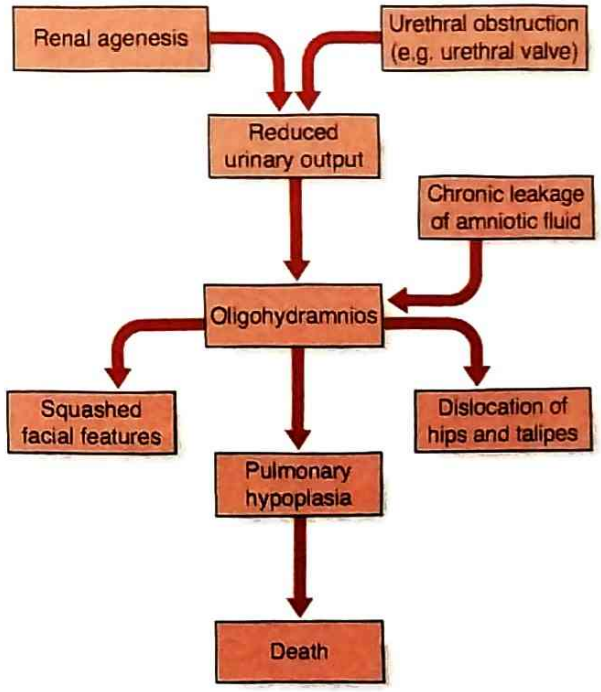
مطالعه بالینی سندرم‌های بدشکلی، توسط رشته دیسمورفولوژی صورت می‌گیرد. تشخیص بالینی هریک از این



شکل ۵-۱۶، (A) نوزاد مبتلا به دیسپلازی تاناتوفوریک؛ (B) رادیوگرافی همان نوزاد که دنده‌های کوتاه، جسم‌های مهره‌ای تخت و استخوان ران دارای انحنا را نشان می‌دهد.



شکل ۶-۱۶: (A) مو و (B) دندان‌های مرد مبتلا به دیسپلازی اکتودرمال



شکل ۷-۱۶: توالی‌پاتر که آبشاری از وقایع که منجر به الیگوهیدرامنیوز می‌شود را نشان می‌دهد. (کاهش مایع آمنیوتیک)

سندرم‌ها با توسعهٔ پایگاه‌های اطلاعاتی رایانه‌ای (به ضمیمه مراجعه کنید) به مراتب آسان‌تر شده است و در این پایگاه‌های اطلاعاتی جستجو بر اساس ویژگی‌های کلیدی سندرم‌های ناهنجاری حاصل گردیده است. حتی با کمک این ابزارهای بسیار

شکل ۸-۱۶: شکل ظاهری نوزادی مبتلا به توالی پاتر که در نتیجه الیگوهیدرامنیوس به‌علت آژنزی دو طرفه کلیه ایجاد شده است. به ظاهر فشرده و له شده ناشی از فشار داخل رحمی توجه کنید.

شکل ۹-۱۶: شکاف کام خلفی و وجود فرورفتگی‌هایی در لب پایین در کودک مبتلا به سندرم واندر- وود.

ارزشمند، بسیاری از کودکان دیسمورفیک وجود دارند که هیچ تشخیصی برای آن‌ها وجود ندارد، بنابراین ارائه اطلاعات دقیق در مورد پیش آگهی و خطر عود مجدد احتمالی می‌تواند بسیار دشوار باشد. تکنولوژی ریز آرایه- CGH و توالی‌یابی نسل بعد (فصل ۵) راهی برای رسیدن به این گروه بزرگ از بیماران تشخیص داده نشده را ایجاد کرده است و هم‌چنان این مسیر را ادامه خواهد داد.

همراهی

واژه همراهی برای معرفی ا ین واقعیت است که بدشکلی‌ها تمایل دارند بیشتر از آنچه که بصورت تصادفی و شانس مورد انتظار است، باهم رخ دهند. اما این رخداد غیرتصادفی ناهنجاری‌ها را نمی‌توان براساس توالی و یا سندرم به‌سادگی توضیح داد. تفاوت‌های اصلی همراهی با سندرم، عدم مطابقت ناهنجاری‌ها از فردی به فرد مبتلای دیگر و همچنین عدم وجود توضیح قانع‌کننده درمورد ایجاد آن‌ها، می‌باشد. اسامی همراهی‌ها اغلب بصورت مخفف می‌باشد. برای مثال همراهی VACTERL؛ نشان‌دهنده ناهنجاری‌های مهره‌ای، مقعدی، قلبی، نایی-مری و کلیوی و اندامی است. همراهی به طور کلی خطر عود مجدد اندکی را نشان می‌دهد و تصور می‌شود که در بیشتر موارد ژنتیکی نیست؛ اما هتروژنی در آن محتمل است و می‌تواند حداقل در برخی از موارد اساس ژنتیکی داشته باشد. به عنوان مثال در همراهی واکترل، موارد نادری با یک جهش در ژن XL به‌نام ZIC3 توصیف شده است که همچنین علت نواقص جانبییت XL (هتروتاکسی) نیز می‌باشد. بنابراین در این مورد چنین پیشنهاد می‌شود که ممکن است همراهی VACTERL یک بیماری مرتبط با نقص در فرآیندهای تکوین جانبی در باشد.

این طبقه بندی نقایص تولد، کامل نمی‌باشد. زیرا طبقه‌بندی جامع یا مانع‌الجمع نیستند. برای مثال انسداد مجرای خروجی مثانه که در اثر یک بدشکلی اولیهٔ مانند دریچهٔ پیشابراه، منجر به الیگوهیدرآمینوس یا توالی پاتر خواهد شد، و منجر به بدریختی‌های ثانویه مانند در رفتگی لگن و پاچنبری نیز می‌شود. برای بررسی امور پیچیده تر، فقدان هر دو کلیه، منجر به توالی یکسانی از رخدادها خواهد شد که معمولاً به اشتباه به‌عنوان سندرم پاتر نامیده می‌شود. علی‌رغم این اشتباهات معنایی و مفهومی، طبقه بندی می‌تواند به درک علل و خطرات عود مجدد کمک کند (فصل ۸)؛ اکثر والدین تمایل دارند که بیماری فرزندشان نامی داشته باشد.

علل ژنتیکی بدشکلی‌ها

علل متعددی درمورد ناهنجاری‌های مادرزادی وجود دارد و سهم نسبی مکانیسم‌های مختلف بر اساس مسائل بهداشت عمومی غالب و مشخص در جوامع مختلف در سرتاسر جهان متفاوت است. جدول ۳-۱۶ به تفکیک عوامل مختلف کمک کننده می‌پردازد.

جدول ۳-۱۶ علل ناهنجاری‌های مادرزادی

علت	٪
ژنتیکی	۴۰-۳۰
کروموزومی	۶
تک ژنی	۷٫۵
چند عاملی	۳۰-۲۰
محیطی	۱۰-۵
داروها و مواد شیمیایی	۲
عفونت‌ها	۲
بیماری مادر	۲
عوامل فیزیکی	۱
ناشناخته	۵۰
جمع	۱۰۰

ناهنجاری‌های کروموزومی

این موارد تقریباً ۶ % از تمام ناهنجاری‌های مادرزادی شناخته شده و یا موارد بیشتر اگر CMA مثبت گنجانده شود را تشکیل می‌دهند. به‌عنوان یک قانون کلی، هر نوعی از عدم تعادل اتوزومی مثل مضاعف‌شدگی، حذف، تریزومی یا مونوزومی موجب ناهنجاری تکوینی و ساختاری قابل توجهی خواهد شد که ممکن است منجر به سقط جنین زودهنگام شود. در مورد سندرم‌های کروموزومی متداول در فصل ۱۷ توضیح داده شده است. مشخص نیست که آیا بدشکلی‌هایی که توسط ناهنجاری‌های کروموزومی عمده مانند تریزومی‌ها ایجاد می‌شوند، نتیجه‌ای از تأثیرات دُزاژ ژن‌های منفرد دخیل است (مدل افزایشی) و یا این‌که ناپایداری تکوینی عمومی، که توسط شمار زیادی از محصولات غیرطبیعی ژن‌های تکوینی، ایجاد می‌شود (مدل تعاملی).

نقایص تک‌ژنی

این نقایص مسئول تقریباً ۱۰% از تمامی ناهنجاری‌های مادرزادی هستند. برخی از این نقایص به‌صورت ایزوله هستند یعنی تنها یک عضو یا یک دستگاه بدن را درگیر می‌سازند (جدول ۴-۱۶). سایر نقایص تک‌ژنی منجر به ناهنجاری مادرزادی چندگانه می‌شوند که چندین اندام یا دستگاه بدن که دارای رابطه جنین‌شناسی مشخص باهم نمی‌باشند، را درگیر می‌کنند. برای مثال اکترودداکتیلی (شکل ۱۰-۱۶) به‌صورت ایزوله خود می‌تواند

جدول ٤-١٦ ناهنجاری‌های مادرزادی که می‌توانند ناشی از نقص‌های تک‌ژنی باشند

ناهنجاری‌های ارثی		
ایزوله		
سیستم عصبی مرکزی		
هیدروسفالی	XR	
مگالنسفالی	AD	
میکروسفالی	AD/AR	
چشمی		
آنیریدیا	AD	
آب مروارید(کاتاراکت)	AD/AR	
میکروفتالمی	AD/AR	
اندام‌ها		
براکی‌داکتیلی	AD	
اکترودا‌کتیلی	AD/AR	
پلی داکتیلی	AD	
سایر موارد		
کلیه پلی کیستیک نوزادان	AR	
آپرت	AD	کرانیوسینوستوز، سین‌داکتیلی
EEC	AD	دیسپلازی‌اکتودرمیال، اکترودا‌کتیلی، شکاف لب/کام
Meckel	AR	انسفالوسل، پلی‌داکتیلی، کلیه‌های پلی کیستیک
Roberts	AR	شکاف لب/کام، فوکوملیا
Van der Woude	AD	شکاف لب/کام، فرورفتگی‌های لب

به‌عنوان یک صفت اتوزومی غالب بارز با نفوذ کاهش‌یافته به سبب ریز مضاعف سازی‌هایی در نواحی ۱۰q۲۴ و ۱۷p۱۳,۳، یا ریز حذف‌هایی در ۲q۳۱,۱ یا عدم تعادل‌های کروموزومی جزئی در ۷q۲۱,۳ ایجاد شود (فصل ۹)؛ گاهی هم وراثت اتوزومال مغلوب به سبب جهش‌هایی در ژن (۷q۲۱,۳) DLX5 گزارش شده است. همچنین می‌تواند به صورت یکی از علائم سندرم EEC (دیس پلازی اکتودرمال، اکترودا‌کتیلی و شکاف کام / لب)، به‌دنبال جهش‌هایی در ژن TP63 رخ دهد، که از توارث اتوزومال غالب پیروی می‌کند. بنابراین جهش‌های مختلف، آللی یا غیرآللی، می‌توانند بدشکلی‌های مشابه یا یکسان را به وجود آورند.

شکل ۱۰-۱۶: ظاهر پاها در کودک مبتلا به اکترودا‌کتیلی

اهمیت تعیین علت ناهنجاری مادرزادی خصوصاً اگر اساس تک ژنی داشته باشد، در نیاز به مشاوره ژنتیکی دقیق برای خانواده نزدیک و بستگان او است. علاوه براین، از نقطه نظر تحقیقاتی، علل تک‌ژنی می‌توانند اطلاعاتی را درمورد لکوس‌های مستعدکننده بدشکلی‌ها و فنوتیپ‌های مشابه نشان‌دهند که به نظر می‌رسد توارث چند عاملی را نشان می‌دهند.

از میان مثال‌های متعدد، پیشرفت‌هایی که در شناسایی ژن‌های عامل سندرم‌های بدریختی و ناهنجاری‌های مادرزادی انجام شده است، اکنون دو مورد در زمینه ژنتیک اطفال توضیح داده می‌شوند. در هر دو مورد عملکرد ژنی در رابطه با بیان گسترده این ژن‌ها، در بسیاری از بافت‌ها، هنوز مشخص نشده است.

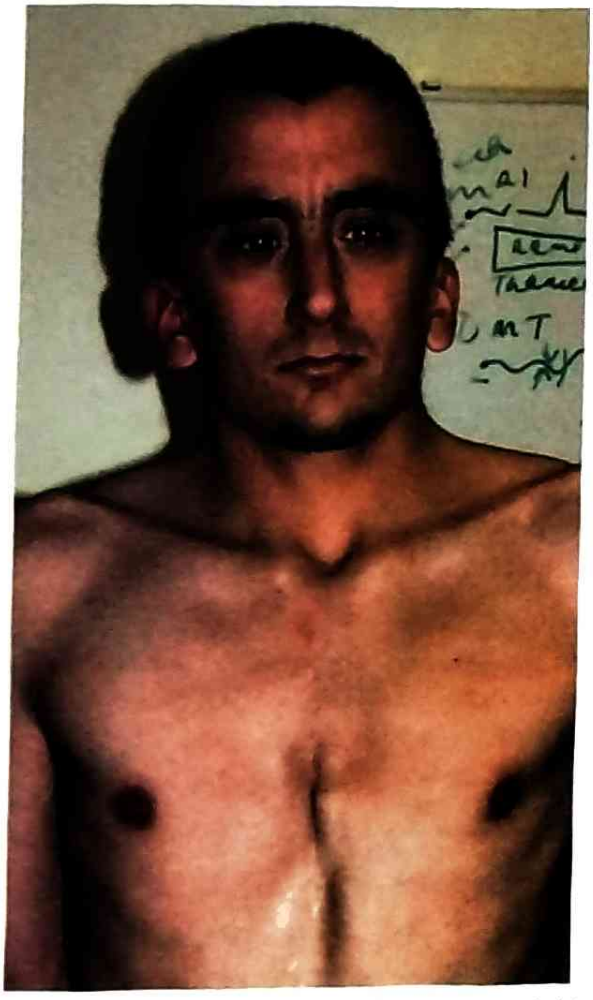
سندرم نونان و "RAS-opathies" (رسوپاتی)

سندرم نونان، نخستین بار در سال ۱۹۶۳ توسط Noonan و Ehmke توصیف شد. این بیماری که به خوبی شناخته شده، میزان بروز آن ۱ در هر ۲۰۰۰ تولد می‌باشد و با نسبت جنسیتی برابر، رخ می‌دهد. خصوصیات بالینی این سندرم مشابه سندرم ترنر در زنان است؛ شامل قد کوتاه، گردن پرده‌دار، افزایش زاویهٔ آرنج و بیماری قلبی مادرزادی می‌باشد. انسداد ریوی، شایع‌ترین نقص است، اما در مواردی نقص دیواره دهلیزی (ASD)، نقص دیواره بطنی (VSD)، و گاهی اوقات کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک نیز رخ می‌دهد. ممکن است بد شکلی خفیف در ناحیه قفسه سینه مشاهده شود، و در صورت هایپرتلوریسم، شکاف‌های پلکی به

شکل ۱۱-۱۶: سندرم نونان. (A) در نوزادی با کاردیومیوپاتی در بدو تولد (که بعدها برطرف شد)؛ (B) در یک کودک؛ و (C) در یک مرد ۵۷ ساله.

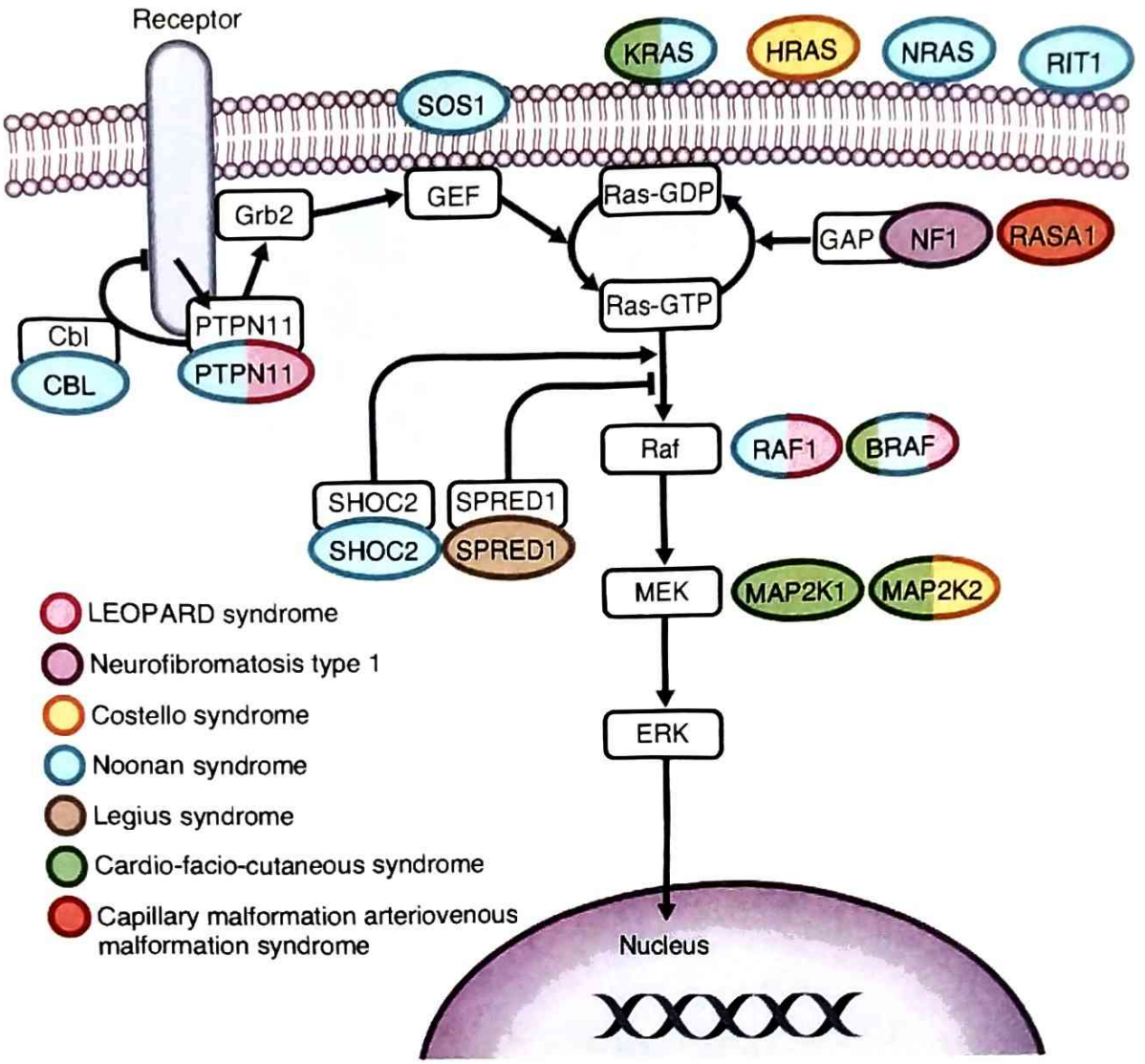
سمت پایین و گوش‌های پایین‌تر از حد معمول هم ممکن است مشاهده شود (شکل ۱۱-۱۶). برخی از بیماران استعداد خونریزی خفیف دارند و ID خفیف تقریباً در یک چهارم موارد رخ می‌دهد.

در سال ۱۹۹۴ در نسل سوم یک خانوادهٔ هلندی، نقشه‌برداری NS در ناحیه ۱۲q۲۲ تعیین شد، ولی شناسایی جهش‌های ژن پروتئین تیروزین فسفاتاز بدون رسپتور ۱۱ (PTPN11) تا سال ۲۰۰۱ به‌طول انجامید. سپس توجهات به‌سرعت به ارتباط بین فنوتیپ - ژنوتیپ معطوف شده و موارد دارای جهش در این ژن دارای فراوانی بالاتر انسداد ریوی نسبت به موارد بدون جهش بودند و جهش‌های بسیار کمی نیز در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی یافت شده است. در هر حال، در هر دو مورد، ویژگی‌های چهره‌ای یکسان است. جهش در PTPN11 تقریباً نیمی از موارد NS را تشکیل می‌دهد. جهش‌هایی در ژن‌های MAPZK1, RIT1, KRAS, SHOC2, SOS1 در نسبتی از موارد فاقد جهش PTPN11 یافت شده‌اند. NS ناشی از جهش در ژن SHOC2 در شکل ۱۲-۱۶ نشان داده شده است. این ژن‌ها متعلق به همان مسیری هستند که با نام RASMAPK شناخته می‌شود (شکل ۱۳-۱۶). محصول پروتئینی PTPN11، SHP-2 می‌باشد که به‌همراه SOS1، پیام‌هایی را به Ras GTP، یک عامل پایین دست، انتقال می‌دهد. به‌نظر می‌رسد جهش‌های KRAS در NS باعث تولید پروتئین‌های K-ras می‌شود که دارای اختلال در پاسخگویی به پروتئین‌های فعال کننده GTPase هستند (فصل ۱۴). نوروفیبروماتوز که شایع ترین بیماری این گروه است، در فصل ۱۹ مورد بررسی قرار گرفته است. طی سال‌ها دیسمورفولوژیست‌ها، ویژگی‌های هم‌پوشانی را بین



شکل ۱۲-۱۶: سندرم نونان در یک مرد بالغ ناشی از یک جهش در ژن SHOC2. ویژگی‌های صورت او ظریف است، اما بدشکلی قیفی شکل خفیف قفسه سینه دارد

NS و بیماری‌های نادرتر که به‌عنوان سندرم قلبی-چهره‌ای-پوستی (شکل ۱۴-۱۶) و سندرم کاستلو (شکل ۱۵-۱۶ A و B) شناخته می‌شوند، شناسایی کرده بودند. این بیماری‌ها امروزه

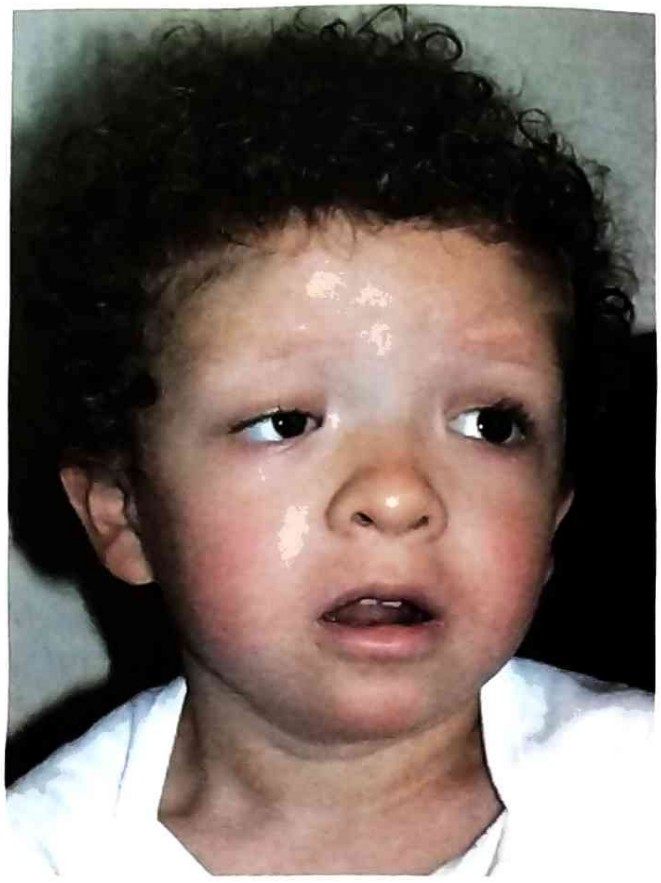


شکل ۱۳-۱۶، مسیر RAS K, HRAS .RAS-MAPK توسط SOS1, PTPN1 فعال می‌شوند. مسیر در اثر جهش در اجزای کلیدی از تنظیم خارج میشـــود و منجر به ایجاد فنوتیپ‌های متمایز ولی مرتبط به ســـندرم نونان و سندرم قلبی-چهره‌ای-پوســـتی، سندروم کاستلو و نوروفیبروماتوز نوع ۱ می‌شود (در جدول ۱۶،۵ مشاهده نمایید). نوروفیبرومین یک پروتئین فعال کننده GTPase (GAP) است که به عنوان سرکوبگر تومور عمل می‌کند. پروتئین‌های RAS جهش یافته باعث اختلال در فعالیت GTPase این پروتئین شـــده و آن را به GAPs مقاوم میکند. نتیجه این اســـت که RAS به GTP متصل می‌شود، که منجر به فعال شدن مسیر (کسب عملکرد) می‌شود. NF1: نوروفیبروماتوز نوع ۱.

طیفی از اختلالات شـــناخته شده‌اند که ناشی از جهش در اجزای مختلف مســـیر RAS-MAPK می‌باشـــند و هر سندرم هتروژنی ژنتیکـــی قابل توجهی را از خود نشـــان می‌دهد (جدول ۵-۱۶). بسیاری از این جهش‌ها از نوع جهش‌های بدمعنی کسب عملکرد (یا افزایش عملکرد) هســـتند که ممکن است افزایش تومورهای غیرخونی را در سندرم کاســـتلو و همچنین افزایش تکثیر سلولی در برخی از بافت‌های سندرم قلبی-چهره‌ای-پوستی (برای مثال هایپرکراتوزیـــز) را توجیه نمایند. تاثیر ایـــن جهش برای RAS، اتصال به GTP می‌باشـــد که منجر به فعال شدن مسیر می‌گردد (کســـب یا افزایش عملکرد). نوروفیبرومین که یک پروتئین فعال کننده GTPase است به‌عنوان سرکوبگر تومور عمل می‌کند.

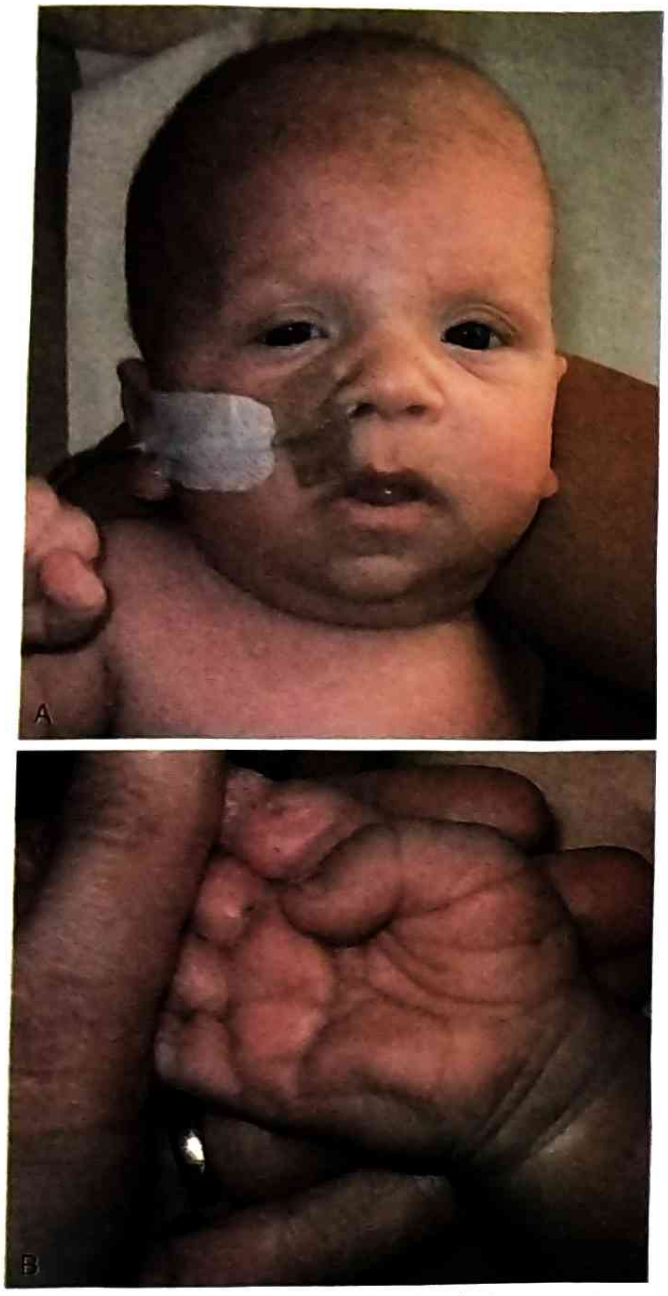
سندرم سوتوس

این ســـندرم برای اولین بار در سال ۱۹۶۴ توصیف شد. این یکی از ســـندرم‌های "رشد بیش از حد" است که پیش‌تر به‌عنوان ژیگانتیسم مغزی نامیده می‌شد. وزن هنگام تولد معمولاً افزایش می‌یابد و ماکروسفالی نیز مشاهده می‌شود. مشکلات اولیه تغذیه و هیپوتونی ممکن اســـت تحقیقات زیادی را به دنبال داشته باشد و در اغلب موارد تأخیر حرکتی و آتاکســـی وجـــود دارد. افزایش قـــد تا مـــوازات و یا بالاتـــر از خطوط صدک طبیعی پیشـــرفت می‌کند اما قد نهایی در بزرگســـالان همیشه به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. ممکن اســـت سن استخوان بالاتر بوده، دست‌ها و پاها بزرگ‌تر باشـــند و همچنین بطن‌های مغزی ممکن اســـت



شکل ۱۴-۱۶، کودک مبتلا به سندرم قلبی-چهره ایی-پوستی ناشی از جهش در ژن BRAF1. به موهای مجعد غیرمعمول توجه نمایید.

در تصویربرداری به‌طور مختصری اتساع یافته مشاهده شوند. صورت دارای مشخصه‌هایی می‌باشد (شکل ۱۶-۱۶)، که پیشانی بسیار برجسته بوده، هایپرتلوریسم به همراه شکاف‌های پلکی رو به پایین و یک بینی با ظاهری خاص در اوایل کودکی دیده می‌شود و چانهٔ نوک تیز می‌باشد. در برخی از موارد اسکولیوز در دوران نوجوانی ایجاد می‌شود. انتقال بیماری از والدین به فرزند نادر است، احتمالاً به این دلیل که اکثر بیماران دارای مشکلات یادگیری (ID) می‌باشند. اما موارد خفیف بیماری ممکن است رخ دهند، در نتیجه ممکن است این بیماری در چندین نسل ردیابی شود. در میان بیماران مبتلا به سندرم سوتوس که گزارش شده است افرادی وجود دارند که دارای جابجایی متعادل با دو نقطه شکست در q۳۵۵ بودند. از میان این بیماران حیاتی، یک گروه ژاپنی در سال ۲۰۰۲، یک حذف Mb ۲,۲ مهم را در یکسری از موارد سندرم سوتوس شناسایی نمودند. این حذف دربرگیرندهٔ ژن NSD1 بود، که حاوی ۲۳ اگزون است و یک کمک تنظیم کننده مرتبط با گیرنده آندروژن را کد می‌کند. همچنین گروه محققین ژاپنی تعداد اندکی از جهش‌های تغییر چهارچوب را در بیماران خود یافتند، اما جالب است که مطالعه روی بیماران



شکل ۱۵-۱۶، کودکی (A) مبتلا به سندرم کاستلو به سبب جهش در ژن HRAS. چین‌ها و خطوط کف دست (B) به طور غیرمعمول عمیق هستند (تصویر گرفته شده در دوره نوزادی).

اروپایی نشان داد که جهش‌ها بسیار شایع‌تر از حذف‌ها بوده، و در اکثر بیماران جهش‌ها و حذف‌ها به‌صورت de novo (از نو) رخ داده بود.

توارث چندعاملی

توارث چندعاملی، مسئول اکثر ناهنجاری‌های مادرزادی است که عوامل ژنتیکی به‌وضوح در ایجاد آنها می‌توانند دخیل باشند. این‌ها شامل اکثر بدشکلی‌های ایزوله (غیرسندرمی) هستند که قلب، سیستم عصبی مرکزی و کلیه‌ها را دربرمی‌گیرد

جدول ۵-۱۶ ژن‌های مسیر RAS MAPK و سندرم‌های وابسته به آن

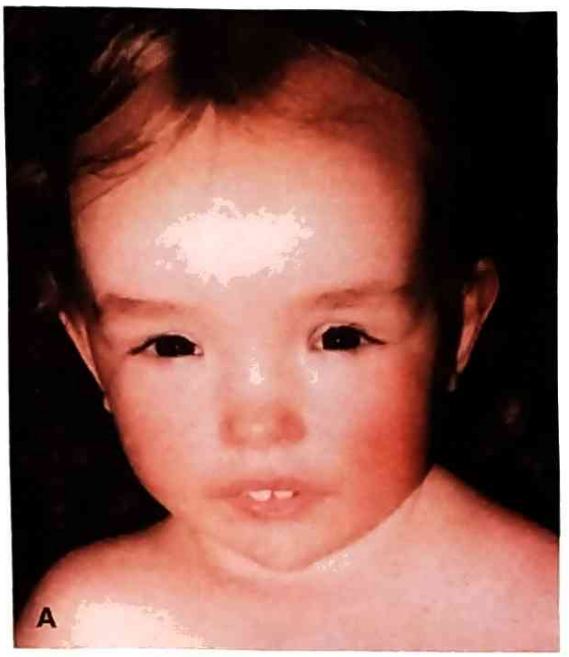
ژن	سندرم نونان	سندرم‌قلبی-چهره‌ای-پوستی	سندرم کاستلو
PTPN11	شایع کمتر از ۵۰ درصد همچنین دلیل اکثر موارد سندرم LEOPARD می‌باشد	–	–
RIT1	تقریبا ۵%	–	–
KRAS	نادر	نادر	نادر
HRAS	–	–	شایع در بیش از ۵۰% موارد
SHOC2	نادر	–	–
SOS1	نادر	–	–
BRAF	–	شایع کمتر از ۵۰%	اندک
MAP2K1	نادر	اندک	اندک
MAP2K2	–	نادر	–

LEOPARD: لنتیژین، الکتروکاردیوگرام، چشمی، انسداد ریه، اندام تناسلی غیر طبیعی، تاخیر در رشد، ناشنوایی.

(کادر ۲-۱۶). براساس مطالعات اپیدمیولوژیکی وسیع خانوادگی، برای اکثر این بیماری‌ها خطر تجربی به‌دست آمده است (فصل ۸). به نحوی که معمولاً می‌توان والدینی که دارای یک فرزند مبتلا هستند را نسبت به احتمال ابتلای فرزند بعدی به همین بیماری آگاه کرد. خطرهای مربوط به فرزندان والدینی که خود در کودکی با موفقیت درمان شده‌اند، به خصوص برای بیماری‌های قلبی مادرزادی نیز در دسترس می‌شوند؛ این‌ها معمولاً مشابه خطراتی هستند که برای خواهر و برادر اعمال می‌شود، همانطور که توسط مدل چند عاملی پیش بینی می‌شود (به فصل ۱۰ مراجعه کنید).

هتروژنی ژنتیکی

مدت‌هاست که تشخیص داده شده است که بدشکلی‌های مادرزادی خاص می‌توانند علل مختلفی داشته باشند. از این رو تلاش برای تمایز بین موارد سندرمی و ایزوله اهمیت دارد. این تنوع‌ها در دلایل ایجاد بیماری به طور فزاینده‌ای آشکار شده است؛ همزمان با پیشرفت‌های زیست‌شناسی مولکولی شناسایی



شکل ۱۶-۱۶ سندرم سوتوس (A) در کودک خردسالی که دارای پیشانی برجسته بلند، سر بزرگ و شکل خاصی در نوک بینی است. (B) همان فرد در سن ۱۸ سالگی با مشکلات یادگیری و انحنای ستون فقرات (اسکولیوز).

خانواده‌های ژنی بسیار حفاظت‌شده‌ای که نقش بسیار مهمی را در مراحل اولیه جنین‌زایی دارند، انجام شده است. این موضوع در فصل ۹ به‌طور مفصل مورد بحث قرار گرفته است. در ادامه فصل کنونی، دو بدشکلی اختصاصی به‌نام‌های هولو پروزنسفالی و نقایص لولهٔ عصبی بررسی خواهند شد تا میزان و سرعت پیشرفت در این زمینه‌ها و وسعت چالش‌های پیش‌رو، مشخص گردد.

هولوپروزنسفالی

این بدشکلی شدید و اغلب کشنده، به‌علت نقص در شکاف مغز پیشین رویانی یا پیش مغز، رخ می‌دهد. این حالت به‌طور طبیعی بصورت شکاف عرضی بین تِلنسفال، و دینسفال رخ می‌دهد. تلنسفال در صفحهٔ ساژیتال تقسیم می‌شود تا نیمکره‌های مغزی و پیازها و مجاری بویایی را تشکیل دهد. از دینسفال، هسته‌های تالاموسی، غدهٔ پینه آل، کیاسمای بینایی و اعصاب بینایی شکل می‌گیرد. در هولوپروزنسفالی این فرآیندهای تکوینی دارای نقص جزئی یا ناکامل می‌باشند، و در شکل شدید فاقد لوب مغزی (آلوبار)، منجر به ایجاد ظاهر غیرطبیعی صورت، همراه با اختلالات تکوینی-عصبی شدید نیز می‌شود (به شکل ۹-۱۰ نگاه کنید).

از نظر سبب‌شناسی، هولوپروزنسفالی را می‌توان به انواع کروموزومی، سندرمی و یا ایزوله، طبقه بندی کرد. علل کروموزومی تقریباً ۴۰-۳۰% تمام موارد را تشکیل می‌دهند که شایع‌ترین آنها تریزومی ۱۳ است (فصل ۱۷). از سایر علل کروموزومی می‌توان به حذف‌های ۱۸p، ۲p۲۱، ۷q۳۶، ۲۱q۲۲,۳ و مضاعف‌شدگی pter-۳p۲۴، مضاعف‌شدگی یا حذف ۱۳q و تریپلوئیدی (فصل ۱۷)، اشاره نمود. علل سندرمی هولوپروزنسفالی متعدد است و شامل بیماری‌های نسبتاً شناخته شده‌ای مانند حذف ۲۲q۱۱ (سندرم دی جورج) و مجموعه‌ای از سندرم‌های بدشکلی چندگانه نادرتر است که برخی از آن‌ها توارث AR را نشان می‌دهند. یکی از این سندرم‌ها، سندرم اسمیت- لملی- اپیتز است که با سطوح پایین کلسترول همراه است و به سبب نقص در بخش اولیه‌ی مسیر سونیک هج‌هاگ می‌باشد (فصل ۹).

گروه سوم، هولوپروزنسفالی ایزوله است که گاهی اوقات با جهش‌های هتروزیگوت در سه ژن توضیح داده می‌شود. اثر این جهش‌ها می‌تواند بسیار متغیر باشد، که از بسیار خفیف با حداقل علائم مانند فقدان حس بویایی، تا حالت کشنده مغز بدون لوب در آن دیده می‌شود. ژن‌های دخیل عبارتند از ژن Sonic hedgehog (SHH) بر روی کروموزوم ۷q۳۶، ZIC2 بر روی کروموزوم ۱۳q۳۲ و SIX۳ بر روی کروموزوم ۲p۲۱.

تصور بر این است که از بین این موارد، SHH، بیشترین نقش را داشته و مسئول بیش از ۲۰% تمام موارد خانوادگی (ارثی) بوده و بین ۱۰-۱%، مسئول موارد ایزوله است. در برخی از موارد عود مجدد هولوپروزنسفالی در خواهر و برادرها، نشان داده شده است که به‌علت سندرم اسمیت- لملی- اپتیز با توارث اتوزومال مغلوب نمی‌باشد، بلکه به‌علت جهش‌های ردهٔ زایشی در این ژن‌ها است. از آنجا که علت بسیاری از موارد خانوادگی، بدون توضیح باقی مانده‌اند، بیانگر این نکته است که سایر ژن‌های دخیل در هولوپروزنسفالی هنوز شناسایی نشده‌اند. هتروژنی سببی، با کشف ارتباط هولوپروزنسفالی با دیابت شیرین مادر که به خوبی کنترل نشده است بیشتر نمایان شد.

کادر ۲-۱۶ بدشکلی‌های ایزوله (غیر سندرمی) که توارث چند عاملی را نشان می‌دهند

قلبی

نقایص دیواره دهلیزی (Atrial septal defect)

تترالوژی فالوت (Tetralogy of Fallot)

مجرای شریانی باز (Patent ductus arteriosus)

نقایص دیواره بطنی (Ventricular septal defect)

سیستم عصبی مرکزی

آنسفالی (Anencephaly)

انسفالوسل (Encephalocele)

اسپینا بیفیدا (Spina bifida)

ادراری و تناسلی

هیپوسپادیاس (Hypospadias)

آژنزی کلیه (Renal agenesis)

دیسژنزی کلیه (Renal dysgenesis)

موارد دیگر

شکاف لب/کام (Cleft lip/palate)

دررفتگی مادرزادی لگن (Congenital dislocation of hips)

پا چنبری (Talipes)

نقایص لولهٔ عصبی

نقایص لولهٔ عصبی (NTDs)، مانند اسپینا بیفیدا و آنسفالی، نشان‌دهندهٔ بسیاری از اصول اساسی وراثت چندعاملی بوده و بر اهمیت تلاش جهت شناسایی عوامل محیطی نامطلوب احتمالی تأکید می‌کند. این اختلالات ناشی از بسته شدن ناقص لولهٔ عصبی در حال تکوین در طی اولین ماه دورهٔ رویانی است. در صورتی‌که نقص در انتهای بالایی لولهٔ عصبی در حال تکوین رخ دهد، انسفالی / اگزنسفالی یا انسفالوسل رخ می‌دهد (شکل ۱۷-۱۶). نقص در انتهای پایینی لولهٔ عصبی در حال تکوین منجر به ضایعات نخاعی مانند مننگوسل خاجی- کمری و مننگومیلوسل (شکل ۲-۱۶) می‌شود و یک نقص در سر و نخاع در بخش گردنی و سینه‌ای منجر به کرانیوراکی شیزی می‌شود. این تفاوت‌ها در بیماری‌ها به‌دلیل نقص در بسته‌شدن

شکل ۱۶-۱۷. نوزادی با انسفالوسل پس سری بزرگ

لولهٔ عصبی رویانی است. اکثر NTDها دارای پیامدهای جدی هستند. آنسفالی و کرانیوراکی شیز با بقای بیش از چند ساعت پس از تولد سازگار نیستند. نقایص خاجی- کمری بزرگ معمولاً باعث فلج جزئی یا کامل اندام‌های تحتانی به‌همراه اختلال در کنترل ادرار و مثانه می‌شود.

همانند بسیاری از بدشکلی‌ها، نقایص لولهٔ عصبی را از نظر علت‌شناسی می‌توان تحت عناوین کروموزومی، سندرمی و ایزوله، طبقه‌بندی نمود. علل کروموزومی شامل تریزومی ۱۸ و تریزومی ۱۳ هستند که در هر دو مورد، NTDها بروزی در حدود ۱۰-۵% را نشان می‌دهند. علل سندرمی شامل اختلال نسبتا نادر با توارث مغلوب اتوزومی سندرم Meckel-Gruber است که در آن انسفالوسل به‌همراه کلیه‌های پلی‌کیستیک و پلی‌داکتیلی مشاهده می‌شود. با این حال اکثر NTDها، بدشکلی‌های ایزوله را در نوزادانی نشان می‌دهند که از سایر جهات سالم هستند و به نظر می‌رسد که وراثت چند عاملی را نشان می‌دهند.

خطر عود مجدد برای بستگان درجهٔ اول (خواهر- برادر و فرزندان) متنوع می‌باشد و با توجه به میزان بروز جمعیت محلی و در جمعیت‌هایی که NTDها شایع می‌باشند به حدود ۵-۴% می‌رسد. میزان بروز در انگلستان در افراد جمعیت سلتیک (Celtic) بالاترین میزان است. اگر چنین افرادی از کشور زادگاه خود، به مناطق دیگری از جهان مهاجرت نمایند، میزان بروز در فرزندان آن‌ها کاهش می‌یابد اما باز هم میزان آن بالاتر از جمعیت بومی، باقی می‌ماند. این مشاهدات وجود ژن‌های مستعدکننده را در جمعیت‌های سلتیک نشان می‌دهد.

در انسان هیچ ژن منفرد مستعدکنندهٔ NTD شناسایی نشده‌است، هرچند شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد پلی‌مورفیسم رایج ۶۷۷C>T در ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) می‌تواند یک عامل مستعدکننده در برخی جمعیت‌ها باشد. کاهش فعالیت MTHFR منجر به کاهش مقادیر فولات پلاسما می‌شود که به طور علّی با NTDها مرتبط هستند (بخش بعدی را ببینید). تلاش‌های تحقیقاتی بر روی ژن‌های تکوینی که در لولهٔ عصبی رویانی و ستون فقرات بیان می‌شوند، مثل خانواده PAX، (فصل ۹) متمرکز شده است. در مدل‌های موشی، حدود ۸۰ ژن مرتبط با اگزنسفالی و حدود ۲۰ ژن مرتبط با میلومننگوسل خاجی-نخاعی و تقریباً ارتباط ۵ ژن با کرانیوراکی شیز، شناسایی شده است. یک مثال در این زمینه تعامل بین جهش‌های PAX1 و ژن گیرنده فاکتور رشد α مشتق شده از پلاکت (PDGFRα) است که منجر به وقوع NTDهای شدید در ۱۰۰% رویان‌هایی شد که در هر دو ژن جهش‌یافته می‌باشند. این مثال نادر از توارث دوژنی (فصل ۶)، به‌عنوان یک تصویر ارزشمند، بیانگر مشکلاتی است که در تحقیق بر روی ژن‌های مستعدکنندهٔ یک بیماری چندعاملی مطرح می‌شوند. با این حال، تاکنون هیچ پیشرفت قابل مقایسه‌ای با پیشرفت درک فرآیندهای NTDهای انسانی، به‌دست نیامده است.

عوامل محیطی، شامل وضعیت‌های اقتصادی و اجتماعی ضعیف، قرار گرفتن در معرض اسید والپروئیک (VPA) و زایمان‌های متعدد است. شواهد قطعی وجود دارد که مصرف مکمل مولتی ویتامین‌ها قبل از بارداری، خطر عود مجدد را در حدود ۷۵-۷۰%، در زنی که دارای یک فرزند مبتلا است کاهش می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که اسید فولیک نیز احتمالاً یک جزء موثر در داروهای مولتی ویتامین می‌باشد، و سازمان بهداشت جهانی مصرف مکمل فولات قبل از بارداری ۴۰۰ میکروگرم در روز را توصیه می‌کند، که در اکثر کشورها به شکلی پذیرفته شده است. در برخی کشورها مانند ایالات متحده، نان‌ها با اسید فولیک غنی می‌شوند. بسیاری از کشورها رسماً توصیه می‌کنند که همه زنانی که قبلاً فرزندی با NTD داشته‌اند باید روزانه ۴ تا

۵ میلی‌گرم اسید فولیک، هم قبل از بارداری و هم در طول سه ماهه اول بارداری مصرف کنند.

عوامل محیطی (تراتوژن‌ها)

عاملی که بتواند سبب ایجاد نقص مادرزادی همراه با ایجاد تداخل در تکوین طبیعی جنین یا رویان شود، به‌عنوان تراتوژن شناخته می‌شود. بسیاری از تراتوژن‌ها شناسایی شده‌اند و اکنون آزمایش‌های جامعی قبل از تایید هر داروی جدید برای استفاده توسط زنان باردار انجام می‌شود. اثرات بالقوه هر تراتوژن خاص معمولاً به دُز و زمان مصرف در دوران بارداری، همراه با حساسیت مادر و جنین بستگی دارد. عواملی که خطر تراتوژنز را بالا می‌برند مثل ویروس روبلا (سرخجه) و داروی تالیدومایدِ، معمولاً با سرعت بالایی شناسایی می‌شوند. متأسفانه، تشخیص تراتوژن‌های با تاثیر اندک که تنها باعث بروز ناهنجاری در نسبت کمی از موارد می‌شوند، بسیار دشوارتر است. این به دلیل سابقه بروز نسبتاً بالای ناهنجاری‌های مادرزادی است، همچنین به این دلیل که در بسیاری از زنان باردار در خلال بارداری، اغلب برای بیماری شبه آنفلوانزا، که به خوبی شناسایی نشده است دارو مصرف می‌کنند. به‌رغم انجام مطالعات گسترده، در مورد مصرف تعدادی از داروها طی بارداری، تناقضاتی وجود دارد. داروی ضدتهوع Debendox، علیرغم فقدان شواهد محکم در مورد اثر قطعی تراتوژنیک بودن آن، در ایالات متحده منع مصرف آن به صورت قانونی موفقیت آمیز بوده است. گروهی از داروهایی که اخیراً مورد بررسی قرار گرفته اند، مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین هستند. این داروها بطور رایج با عنوان داروی ضدافسردگی تجویز می‌شوند و در اروپا حدود ۳% از زنان باردار داروی ضدافسردگی مصرف می‌کنند، که در ایالات متحده به حدود ۸% افزایش می‌یابد. علی‌رغم نگرانی‌ها در مورد اثرات بالقوه تراتوژنیکی آن‌ها، خصوصاً بیماری‌های قلبی مادرزادی، مطالعات بزرگ متعدد نتوانسته‌اند تفاوت قابل توجهی را در فراوانی نقایص مادرزادی نشان دهند.

داروها و مواد شیمیایی

داروها و مواد شیمیایی با اثر تراتوژنیک اثبات شده در انسان در جدول ۶-۱۶ فهرست شده‌اند. این ترکیبات ممکن است تقریباً ۲% از تمام ناهنجاری‌های مادرزادی را تشکیل دهند. بسیاری از داروها به عنوان تراتوژن‌های احتمالی پیشنهاد شده‌اند، اما از آنجایی که این داروها به ندرت در بارداری مصرف

جدول ۶-۱۶ داروهایی با اثر تراتوژنیک اثبات شده در انسان

دارو	اثرات
مهارکننده‌های ACE	دیسپلازی کلیه
الکل	نقایص‌قلبی، میکروسفالی، مشخصات چهره‌ای خاص، رشد عصبی
کلروکوئین (Chloroquine)	التهاب مشیمیه و شبکیه (Chorioretinitis)، ناشنوایی
دی‌اتیل‌استیل‌بسترول (Diethylstilbestrol)	بدشکلی‌های‌رحم، آدنوکارسینوم واژن
اتینیل‌استرادیول/نورتی‌استرون (تست هورمون بارداری، به عنوان مثال پریمیدوس)	اثرات: نقص اندام، طیف VACTERL
لیتیوم (Lithium)	نقایص قلبی (آنومالی ابشتاین)
فنی توئین (Phenytoin)	نقایص قلبی، شکاف کام، هیپوپلازی دیجیتال
رتینوئیدزها (Retinoids)	نقایص گوش و چشم، هیدروسفالی
استرپتومایسین (Streptomycin)	ناشنوایی
تتراسایکلین (Tetracycline)	هیپوپلازی مینای دندان
تالیدومایدِ (Thalidomide)	فوکومیلیا، ناهنجاری‌های قلبی و گوش
والپروئیک اسید (Valproic acid)	نقایص لوله عصبی، شکاف، نقایص اندام‌ها، خصوصیات چهره مشخص، رشد عصبی
وارفارین (Warfarin)	هیپوپلازی بینی، اپی‌فیزهای استیپل

ACE: آنزیم مبدل آنژیوتانسین

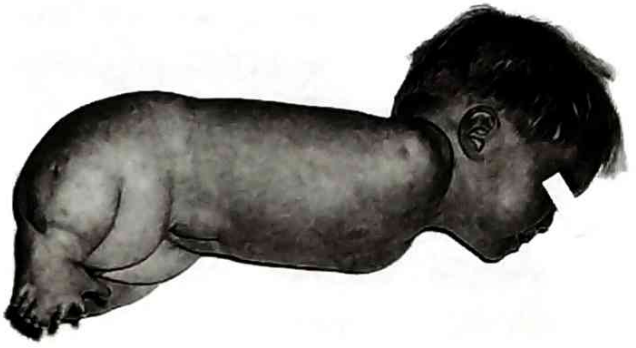
می‌شوند و موارد گزارش‌شده حتی نادرتر هستند، تأیید اثر مخرب و تراتوژن بودن آن دشوار شده است. این نگرش در مورد بسیاری از داروهای ضدسرطان از جمله متوترکسات وجود دارد، اگرچه هنوز بحث برانگیز است، این گزارش‌ها نشان می‌دهند که ممکن است امبریوپاتی متوترکسات رخ دهد که شامل نقص رشد، میکروسفالی، ناهنجاری‌های گوناگون کرانیوفاشیال، نقایص و ناهنجاری‌های اندامی و احتمالاً تترالوژی فالوت می‌باشد. بحث و جدل همیشه پیرامون استفاده از عواملی مانند دیوکسین (معرف Orange) در ویتنام و گازهای عصبی مختلف در جنگ خلیج (Gulf War) وجود دارد.

تراژدی تالیدومایدِ[1]

تالیدومایـــد در طول ســـال‌های ۱۹۵۸ تـــا ۱۹۶۲ به طور گسترده در اروپا به عنوان یک مسکن استفاده شد. در سال ۱۹۶۱ مشخص شد مادرانـــی که طی سه ماههٔ نخست بـارداری خود ایـــن دارو را مصرف کرده بودند، دارای کودکانی با آنومالی‌های شـــدید در اندام‌های حرکتی (دســـت و پا) هستند، در پـــی آن مصرف ایـــن دارو منع شد. ممکن است بیش از ۱۰۰۰۰ نوزاد در این‌مدت آسیب دیده باشـــند. بررسی سوابق پزشکی این نوزادان نشـــان داد که دوره بحرانی آســـیب جنین بین روزهای ۲۰ و ۳۵ بـــارداری (یعنی ۳۴ تا ۵۰ روز پس از شـــروع آخرین قاعدگی) است. متأسفانه، تالیدومایدِ مجدد در برزیل به عنوان درمان جذام معرفی گردید و علی‌رغم هشـــدارها در مورد تراتوژنیســـیتی آن، در حـــال حاضر گروه قابل ملاحظه‌ای از کودکان تالیدومایدی‌ها[2] وجود دارند. مشـــخص‌ترین نقصی که توســـط تالیدومایدِ ایجاد می‌شـــد، فوکوملیا[3] (شـــکل ۱۸-۱۶) بود. این نام، به اندامی داده می‌شـــود که بدشکل اســـت که به دلیل فقدان کامل یا قسمتی از اســـتخوان‌های بلند اندام و باقی‌ماندن انگشـــتان، ظاهری باله مانند یا شبیه شیردریایی[4] ایجاد کرده است. سایر ناهنجاری‌های ظاهری شـــامل: نقایص گوش، میکروفتالمی و شـــکاف لب/کام می‌باشـــد. علاوه‌بر این موارد، تقریباً ۴۰% در اثر ناهنجاری‌های شـــدید اعضای داخلی مانند قلب، کلیه‌ها یا دســـتگاه گوارش، در اوایل دوران نوزادی فوت کرده‌اند. برخی از کودکان تالیدومایدی که بزرگ شـــده‌اند و صاحب فرزند شـــده‌اند، در برخی موارد این فرزندان نیز نقص‌های مشـــابهی داشـــته اند. بنابراین به احتمال زیاد تعجب‌برانگیز نیســـت که تالیدومایدِ به اشتباه، در مواردی که افراد در واقع مبتلا به‌بیماری‌های تک‌ژنی با توارث غالب اتوزومی بودند، به‌عنوان مسبب اصلی، معرفی شده بود. (برای مثال جهش SALL4 [شکل ۲۶c-۹] در سندرم اوکیهیرو[5]).

تراژدی تالیدومایدِ توجه را بر اهمیت پرهیز از مصرف همه داروها در بارداری تا آنجا که ممکن اســـت متمرکز کرد، مگر آن دســـته از داروهایی که ایمنی آن‌ها بطور قطعی ثابت شده باشد. تولیدکنندگان دارو پیش از توزیع دارو جهت استفادهٔ عموم مردم، پژوهش‌های گســـترده‌ای را انجام می‌دهند و همواره خواســـتار احتیـــاط در مورد اســـتفاده از هر داروی جدیـــد در زمان بارداری هستند. در اکثر کشـــورهای غربی، سیستم‌های نظارتی در قالب

1- thalidomide
2- thalidomiders
3- phocomelia
4- seal-like
5- okihiro



شـــکل ۱۸-۱۶، کودک مبتلا بـــه امبریوپاتی تالیدومایـــد. عدم وجود اندام‌های حرکتی فوقانی (amelia). اندام‌های حرکتی تحتانی فوکوملیا و پلی داکتیلی را نشان می‌دهند.

ثبت ناهنجاری‌های مادرزادی تاســـیس شـــده‌اند، به این امید که یک «اپیدمی» در حد تراژدی تالیدومایدِ هرگز دوباره رخ ندهد.

سندرم الکل جنینی

کودکان متولد شده از مادرانی که در خلال دوران بارداری، به‌طور مداوم، مقادیر زیادی الکل مصرف کرده‌اند تا حدودی دارای میکروســـفالی بوده، همچنین ظاهر متمایز در چهره با شیارهای پلکـــی کوچک و فیلتروم صاف و لب بالای باریک در آن‌ها قابل مشـــاهده می‌باشد. (شکل ۱۶-۱۹ A وB). ممکن است تاخوردگی بخش حلزونی گوش، به شـــکل ریل راه‌آهن دیده شود و در کف دســـت‌هایک چین شبیه چوب هاکی وجود داشـــته باشد (شکل ۱۶-۱۹ ج را ملاحظه کنید). ایـــن کودکان همچنین دچار تأخیر نسبی رشـــد و نمو همراه با «بیش‌فعالی hyperactive» و کاهش احساس مسئولیت اخلاقی که با افزایش سن موجب درگیری‌های اجتماعی می‌گردد، می‌باشـــند. این عارضه به عنوان طیف سندرم الـــکل جنینـــی (fetal alcohol spectrum disorder) شـــناخته می‌شـــود و در صورت عدم وجود جنبه‌های فیزیکی، می‌تواند به صورت نقایـــص تکوینی عصبی مرتبط با الکل alcohol-related neurodevelopmental defects به کار برده شـــود. در مورد مقدار بی‌خطـــر مصرف الکل در بارداری تردید وجود دارد و شـــواهدی وجود دارد که حتی مصرف کم تا متوسط الکل نیز می‌تواند زیانبار باشد. بنابراین پرهیز کامل از مصرف الکل در طول دوران بارداری توصیه می‌شود.

عفونت‌های مادری

چندیـــن عامل عفونـــی می‌توانند موجـــب تداخل در نمو و رشـــد جنینی شـــوند (جدول ۷-۱۶). به طوری که مغز، چشم‌ها

شکل ۱۶-۱۹ A,B دو کودک مبتلا به سندرم الکل جنینی که شکاف پلکی کوتاه و فیلتروم صاف و بلند دارند اگر چه با یکدیگر نسبت خویشاوندی ندارند اما از نظر چهره شباهت دارند C. خط شبیه چوب هاکی در کف دست که تا فاصله بین انگشتان اشاره و میانی کشیده شده است.

جدول ۷-۱۶ عوامل عفونی تراتوژنیک

عفونت	تاثیرات
ویروسی	
سیتومگالو ویروس	التهاب مشمیه و شبکیه، ناشنوایی، میکروسفالی
هرپس ویروس	میکروسفالی، میکروفتالمی
سرخجه	میکروسفالی، کاتاراکت، التهاب شبکیه، نقص قلبی
واریسلا زوستر	میکروسفالی، التهاب مشمیه شبکیه، نقص پوست
باکتریایی	
سیفلیس	هیدروسفالی، التهاب استخوان، التهاب غشای مخاطی
انگلی	
توکسوپلاسموز	هیدروسفالی، میکروسفالی، کاتاراکت (آب مروارید) ناشنوایی، التهاب مشمیه و شبکیه

و گوش‌های در حال تکامل به‌صورت ویژه مستعد آسیب در اثر عفونت هستند.

سرخجه Rubella

ویروس روبلا یا سرخجه به ۲۵-۱۵% کل نوزادانی که در سه ماهۀ اول بارداری آلوده می‌شوند، آسیب می‌رساند و موجب ایجاد نقایص قلبی- عروقی مثل مجرای شریانی باز و انسداد شریان ریوی محیطی، می‌شود. با استفادۀ گسترده ازبرنامه‌های ایمن‌سازی مبتنی بر تجویز واکسن سرخرگ، اوریون و سرخجه (measles, mumps, rubella vaccine) در اوایل کودکی و یا واکسن سرخجه به تنهایی برای زنان جوان، می‌توان از عفونت مادرزادی سرخجه پیشگیری کرد

سایتومگالو ویروس

در حال حاضر ایمن‌سازی در برابر سایتومگالو ویروس CMV (cytomegalovirus) (در دسترس نمی‌باشد حتی اگر آزمایشات زیادی بر روی طیف وسیعی از واکسن‌ها انجام شده باشد. مطالعات نشان می‌دهد که بین ۱ از ۲۰۰ تا ۱ از ۳۰ نوزاد متولد شده مبتلا به CMV، از مادر آلوده می‌شود. هنگامی که عفونت در سه ماهۀ نخست بارداری ایجاد شود، بیشترین خطر ناهنجاری وجود دارد. خطر و شدت عفونت بستگی به وضعیت مادر برای CMV دارد. عفونت‌ها بدترین پیش آگهی را زمانی دارند که مادر سرم منفی باشد، اما مثبت بودن سرمی مادر لزوماً جنین را از عواقب جدی محافظت نمی‌کند.

توکسوپلاسموز

عفونت مادر با انگل عامل توکسوپلاسموز toxoplasmosis، دارای خطر ابتلای جنین به میزان ۲۰%، در طی سه ماهۀ اول بارداری، می‌باشد و در سه ماهۀ دوم و سوم به حدود ۷۵% می‌رسد. واکسنی علیه توکسوپلاسموز در دسترس نمی‌باشد. اما به معادل مدل انسانی واکسن که به صورت اسپری بینی ارائه می‌شود، توجه شده است و به نظر می‌رسد که از موش و گوسفند حفاظت می‌کند.

امکان عفونت مادرزادی را می‌توان توسط نمونه‌گیری

از خـــون جنینی و جســـت و جوی آنتی‌بـــادی خاصی معروف به آنتی‌بادی M، مورد بررســـی قرار داد. همچنین آنالیز خون جنینی می‌تواند شواهد عمومی از عفونت‌ها، مانند عملکرد غیرطبیعی کبد و ترومبوسیتوپنی، را نشان دهد.

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد، عفونت مادر با باکتری لیستریا Listeria ناشی از غذای آلوده می‌تواند موجب سقط جنین، مرده زای و زایمان زودرس شـــود. اما الگویی از نقایص مادرزادی ظاهر نشده است. عفونت مادر می‌تواند منجر به عفونت و مننژیت نوزاد شود. عفونت مادر با پاروویروس parvovirus می‌تواند موجب آنمی (کم‌خونی) شـــدید در جنین و در نتیجه هیدروپس فتالیس (Hydrops fetalis) و سقط جنین شود.

عوامل فیزیکی

زنانی که کودکانی با ناهنجاری‌های مادرزادی داشـــته‌اند، معمولا تاریخچه خود را با جزئیات دقیق بررسی می‌کنند و درمورد قرارگرفتن در معرض عواملی مانند امواج رادیویی، امواج فراصوتی یا اولتراســـوند، میدان‌های مغناطیســـی، داروها و مواد شیمیایی و داروهای مختلف و همچنین آســـیب‌های جزئی ســـوال می‌کنند. قطعا تایید یا رد یک رابطه ی بیان کننده علت غیر ممکن اســـت. اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد دو عامل فیزیکی خاص پرتوهـــای یونیزان و هایپرترمی طولانی مـــدت، می‌توانند دارای اثرات تراتوژنی باشند.

پرتوهای یونیزه‌کننده

دوزهای سنگین پرتوهای یونیزان، بسیار بیشتر از مقادیر مورد استفاده در رادیوگرافی تشخیصی، می‌تواند موجب میکروسفالی و نقایص چشـــمی، در جنین در حال تکوین، می‌شود. حساس‌ترین زمان تماس از ۵-۲ هفته پس از لقاح می‌باشد. پرتوهای یونیزان همچنین می‌توانند تأثیرات جهش‌زایی و همچنین ســـرطان‌زایی داشته باشنـــد. اگرچه خطرات مرتبط با روش‌های تشخیصی با دوز پایین، اندک است، اما در صورت امکان باید از رادیوگرافی در دوران بارداری اجتناب کرد.

هایپرترمیای طولانی مدت

شـــواهدی وجود دارد که هیپرترمی طولانی مدت در اوایل بـــارداری می‌تواند باعث میکروســـفالی و میکروفتالمی و نقایص مهاجرت سلول‌های عصبی شود. در نتیجه توصیه می‌شود درسه ماههٔ نخست بـــارداری از استفادهٔ بیش از حد از حمام آب داغ و سونـا پرهیز شود.

بیماری مادری

چندین بیماری مـــادری با افزایش خطر در بروز نتیجه‌های نامطلوب بارداری در ارتباط هستند.

دیابت ملیتوس (شیرین)

دیابت شـــیرین مادری، باعث افزایش دو تا ســـه برابری در بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در فرزندان می‌شـــود. شـــایع‌ترین ناهنجاری‌هایی که در چنین نوزادانی رخ می‌دهد، شـــامل بیماری مادرزادی قلبی، نقایص لولهٔ عصبی، نقایص قطعه‌بندی مهره‌ای، آژنزی خاجی (فقدان اســـتخوان خاجی)، هیپوپلازی اســـتخوان ران، هولوپروزنســـفالی و ســـرنوملیا (sirenomelia) یا مرمیدیسم (mermaidism)(پری‌دریایی) می‌باشـــد. احتمال بروز ناهنجاری با کنترل ســـطح گلوکز خون مادر در اوایل بارداری، رابطهٔ معکوس دارد، که باید به طور منظم با آزمایش گلوکوز پلاســـما و ســـطح هموگلوبین گلیکوزیله کنترل شود.

فنیل کتونوری

یکی دیگر از بیماری‌های متابولیکی مادری که برای جنین خطرناک است، بیماری فنیل کتونوری phenylketonuria درمان نشده اســـت. ســـطح بالای فنیل آلانین در یک زن باردار مبتلا به فنیل کتونوری، تقریباً همیشـــه منجر به آسیب جدی می‌شود (به عنوان مثال ID). ناهنجاری‌های ساختاری ممکن است شامل میکروسفالی و نقایص مادرزادی قلبی باشد. به تمامی زنان مبتلا به فنیل کتونوری باید قبل و در طول بارداری توصیه شـــود که به یک رژیم غذایی منظم با فنیل آلانین اندک و تحت نظارت دقیق پیروی کنند.

صرع مادری

حجم وســـیعی از منابع به مســـئله صرع مادری، ارتباط با ناهنجاری‌های مـــادرزادی و اثرات تراتوژنیک داروهای ضدصرع AEDs (antiepileptic drugs) اختصاص داده شده است. بزرگترین و بهترین مطالعات کنترل‌شده نشـــان می‌دهد، که صرع در مادر به تنهایی با افزایـــش خطر بروز ناهنجاری‌های مادرزادی مرتبط نیســـت. با این حال تمام مطالعات افزایـــش بروز ناهنجاری‌های مادرزادی را در نوزادانی که در معرض AED قرار گرفته‌اند، نشان داده‌اند. خطر ابتـــلا در حدود ۱۰-۵% بوده و در حدود ۴-۲ برابر میزان خطر در جمعیت عمومی می‌باشـــد. این ارقام، عمدتاً برای درمـــان با یک نوع دارو اعمال می‌شـــود،اما در صورتی که جنین در معرض بیـــش از یک داروی AED قرار بگیـــرد، میزان خطر

شکل ۲۰-۱۶ کودکی مبتلا به سندرم والپروئات جنینی. کودک دارای ریشه بینی پهن نوک بینی صاف و لب بالا باریک است.

نیز بیشتر می‌شود. برخی از داروها نسبت به سایرین، تراتوژن‌تر هستند و بیشترین خطرات مربوط به «سدیم والپروات» (VPA) است. طیف ناهنجاری‌ها در سندرم والپروات جنینی (FVS) که به عنوان اختلال (طیف والپروات جنینی) نیز شناخته می‌شود، گسترده است، که شامل نقص لولهٔ عصبی (تا ۲%)، شکاف دهان، ناهنجاری دستگاه تناسلی مانند هیپوسپادیاس Hypospadias، بیماری مادرزادی قلبی و نقایص عمده و جزئی اندام می‌باشد. این ناهنجاری‌ها تنها مختص FVS نمی‌باشند، بنابراین تشخیص در مورد برخی افراد خاص می‌تواند مشکل باشد. گاهی ویژگی‌های چهره‌ای خاص به‌ویژه در FVS مشاهده می‌شود (شکل ۲۰-۱۶) که به شدت از یک تشخیص بالینی پشتیبانی می‌کند.

بحث برانگیزترین جنبهٔ AED و FVS، خطر ابتلا به مشکلات یادگیری ID و مسائل رفتاری است. با این حال، مطالعات آینده‌نگر به خوبی کنترل شده شواهد رضایت بخشی را ارائه کرده اند که نشان می‌دهد قرارگیری در معرض سدیم والپروات در دوره‌ی جنینی، خطر قابل‌توجهی برای تکوین عصبی و عواقب رفتاری به همراه دارد. اما خطرات بالقوه مصرف دارو بایستی نسبت به خطرات توقف درمان با AED و خطر تشنج در دوران بارداری سنجیده شود. در صورتی که بیمار حداقل دو سال دچار حملات تشنجی نشده باشد، می‌توان به او پیشنهاد کرد که قبل از اقدام به بارداری مصرف داروهای ضدتشنج را متوقف نماید. و در صورتیکه درمان، ضروری باشد، استفاده از تنها یک نوع دارو ترجیح داده می‌شود و در صورت امکان باید از مصرف والپروئات سدیم اجتناب شود.

بدریختی‌هایی با دلیل ناشناخته

تقریبا در ۵۰% از تمام ناهنجاری‌های مادرزادی، هیچ دلیل روشنی را نمی‌توان ارائه داد. این حالت در مورد بسیاری از بیماری‌های نسبتاً شایع مانند شکاف دهانی (Orofacial)، بیماری مادرزادی قلبی، فتق دیافراگمی ایزوله، فیستول (زخم عمیق) نائی-مری و آترزی مقعد و ناهنجاری‌های مادرزادی صدق می‌کند. در مورد یک نقص مجزای کاهش اندام، مثل نبود یک دست، این فرض منطقی است که اختلال در تغذیه عروقی در یک زمان بحرانی در طول رشد جوانه اندام، می‌تواند منجر به توقف رشد و تشکیل تنها بقایای انگشتان شده باشد. این مکانیسم می‌تواند گاهی برای سایر ناهنجاری‌های اندامی به کارگرفته شود، اگرچه معمولاً اطمینان کمتری راجع به آن وجود دارد.

تقارن و عدم تقارن

هنگام تلاش برای ارزیابی ژنتیکی یا غیرژنتیکی بودن یک ناهنجاری مادرزادی ممکن است توجه به جنبه‌های تقارن مفید باشد. به‌طور کلی، ناهنجاری‌های متقارن و یا بخش‌های واقع در خط میانی بدن،اغلب یک اساس ژنتیکی دارند و یک ناهنجاری نامتقارن به احتمال کمتری دارای مبنای ژنتیکی می‌باشد. در مثال‌های نشان داده شده در شکل ۲۱-۱۶ کودک مبتلا به دیسپلازی ترقوه‌ای جمجمه‌ای (cleidocranial dysplasia) (شکل ۲۱-۱۶ A) نقص‌های متقارنی (فقدان یا هیپوپلازی ترقوه) دارد و سایر ویژگی‌ها بیان گر یک اختلال بافتی عمومی است که به احتمال زیاد مبنای ژنتیکی دارد. عدم تقارن قابل توجه در بدریختی‌های اندام‌ها در (شکل ۲۱-۱۶ B)، احتمالاً مبنای غیرژنتیکی دارد. با این حال احتیاط مهم است، زیرا ناهنجاری دست و پا (الکترودکتیلی) تقریبا همیشه ژنتیکی است اما بیان بسیار متغیری را از خود نشان می‌دهد- گاهی فقط یک اندام ناهنجاری را نشان می‌دهد.

مشاوره

در مواردی که تشخیص دقیق و قطعی نیست، ارزیابی تقارن و بخش‌هایی که در خط میانی بدن واقع شده‌اند ممکن

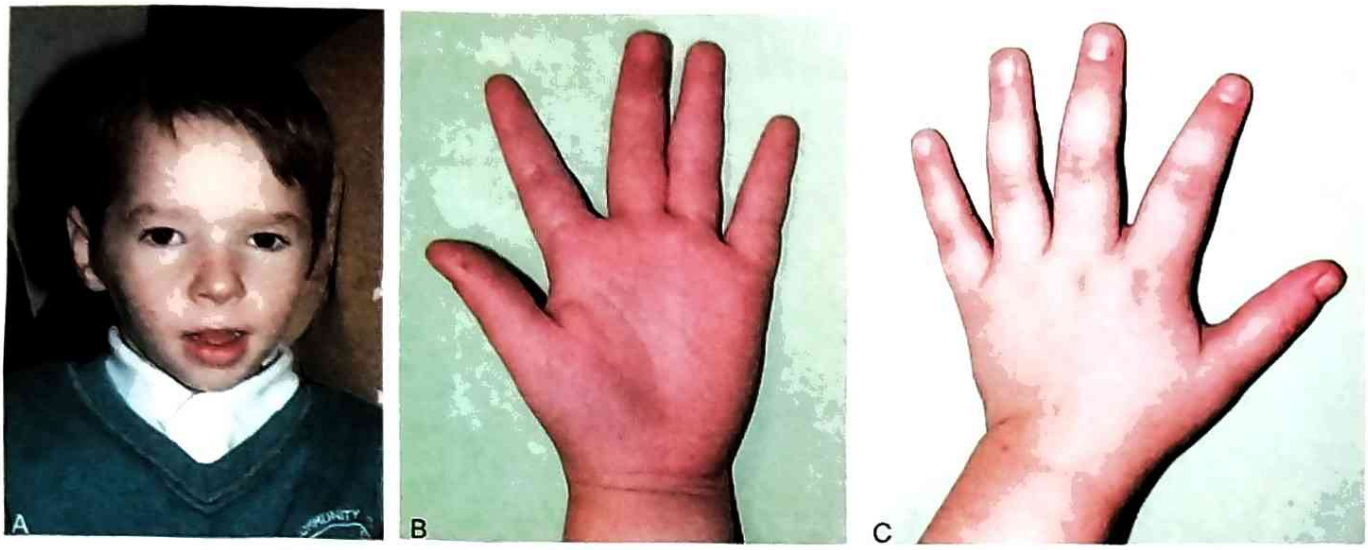
است برای مشاورهٔ ژنتیک مفید باشد؛ اگرچه این مسئله که امکان ارائه هیچ توضیح قانع‌کننده‌ای برای این بیماری وجود ندارد، ممکن است بسیار ناامید کننده باشد، در بسیاری از موارد براساس داده‌های تجربی می‌توان اطمینان خاطر در مورد خطر عود مجدد اندک در بارداری بعدی ارائه داد. شایان ذکر است که این لزوما به معنای نامرتبط بودن عوامل ژنتیکی نیست. بعضی از بدشکلی‌ها و سندرم‌های توصیف نشده می‌توانند به‌دلیل جهش‌های هتروزیگوت جدید، ریزحذف‌های تحت میکروسکوپی یا دیزومی تک‌والدی باشند. در تمامی این موارد خطرات عود مجدد ناچیز برای خواهر و برادرهای آینده وجود دارد اگرچه موارد مرتبط به جهش‌های جدید یا ریزحذف‌ها همراه با خطر قابل‌توجهی (معمولاً ۵۰٪) برای فرزندان افراد مبتلا می‌باشد. به طور روز افزون همان‌گونه که در قسمت‌های دیگر بحث شد، دستیابی به روش‌های توالی‌یابی نسل آینده، به خصوص توالی‌یابی کل اگزوم، به بسیاری از این موارد دشوار به ویژه در مواردی که مشکلات یادگیری شدید یا متوسط وجود دارد، پاسخ می‌دهد.

ناتوانی یادگیری

ناتوانی یادگیری یا ذهنی ID، بخش عظیمی از ژنتیک بالینی می‌باشد و موارد متعدد در بسیاری از فصول دیگر این کتاب، به عنوان مثال ناهنجاری‌های کروموزومی (فصل ۱۷)، ژنتیک تکوینی (فصل ۹) و خطاهای متابولیسمی مادرزادی (فصل ۱۸) آمده است. اساس ژنتیکی ناتوانی یادگیری Learning disability (LD) (به ویژه در موارد شدید در انتهای طیف، به‌طور روز افزون از طریق CMA و تکنیک‌های توالی‌یابی نسل آینده شناسایی می‌شود، اما علل غیرژنتیکی زیادی مانند فلج مغزی و تراتوژن‌ها، همانطور که در این فصل بحث شد، وجود دارند. متخصصان ژنتیک بالینی تمایل دارند LD را در زمینه‌ی یک سندرم یا علت ژنتیکی بررسی کنند، اما برای خودِ بیماران، خانواده‌هایشان و افرادی که از آنها مراقبت می‌کنند (پرستاران) و سایر متخصصان، مسائل مربوط به زندگی روزمره، حمایت و مدیریتِ شرایط سخت همه گیر می‌باشد. داشتن فرزندی با ID می‌تواند شرایط مالی پدر و مادر را با پیامدهای بلند قابل توجهی تحت تاثیر قرار دهد.

اصطلاح ID، بحث‌های زیادی را ایجاد می‌کند زیرا حساسیت زیادی در مورد تصحیح سیاستی و نگرانی برای افزایش ارزش فردی با هر نوع ناتوانی به جهت کمک به آنان برای

شکل ۲۱-۱۶ A) پسری مبتلا به دیسپلازی‌ای ترقوه‌ای -جمجمه‌ای که در آن ترقوه‌ها رشد نکرده است و بنابراین باعث حرکت قابل توجه شانه‌های او است. او همچنین دارای سر نسبتا بزرگ و چشمان با فاصله زیاد (هایپرتلوریسم) است. او با مشکلات گوش مواجه بوده و یک ویژگی شناخته شده تحت عنوان ناشنوایی هدایتی دارد. دیسپلازی اسکلتی معمولا در یک بافت خاص ظاهر می‌شود و متقارن هستند و یک مبنای ژنتیکی را نشان می‌دهند. B) کودکی با ناهنجاری مادرزادی پا ناشی از نوارهای امینوتیک. عدم تقارن مشخص نشان دهنده یک علت غیر ژنتیکی است.



شکل ۲۲-۱۶ الف) کودک مبتلا به سندرم کافئین لوری وابسته به X به دلیل وجود جهش در ژن RPS6KA3 او ظاهر چهره‌ای مشخصی دارد ب) همان کودک حاشیه اولنار معمولی مستقیم دست را نشان میدهد ج) همان کودک انگشتان معمولی خود را تقریبا پهن و باریک نشان میدهد

مقابله با تبعیض وجود دارد فرآیندی که متخصصین ژنتیک بالینی می‌توانند در آن به طور قابل ملاحظه‌ای مشارکت داشته باشند. تقریباً ۲% تا ۳% جمعیت، دارای IDخفیف تا متوسط و ۰/۵ % تا ۱% جمعیت، دارای ID متوسط تا شدید هستند. اندازه‌گیری ضریب هوشی (IQ) مشکل‌ساز است اما در میان جمعیت از یک توزیع نرمال با حد میانگین ۱۰۰ پیروی می‌کند. ID خفیف به عنوان ضریب هوشی (IQ) ۷۰-۵۰، متوسط ۴۹-۳۵، شدید با ۳۴-۲۰ و ID عمیق (یا عقب‌ماندگی ذهنی) با IQ کمتر از ۲۰ تعریف می‌شود. با این حال، انواع مختلفی از ID وجود دارد و تلاش‌های علمی زیادی در توسعه سیستم‌های طبقه‌بندی همانند ابزارهایی برای تشریح و توصیف بسیاری از ناتوانی‌های خاص سرمایه‌گذاری شده است، اگرچه برای بسیاری از بیماران مبتلا به ناهنجاری‌های ژنتیکی اصطلاح تأخیر تکوینی کلی (GlobaL developmental delay) استفاده می‌شود.

داده‌های در حال ظهور نشان می‌دهند که خطر داشتن فرزندی با ID برای زوج‌های غیر فامیلی از ۱ در ۴۰۰ برای یک زوج جوان در حدود ۲۰ سال تا ۱ در ۲۰۰ برای زوج مسن‌تر در حدود ۴۰ سال متغیر است. بیشترین علت خطر برای زوج‌های مسن‌تر ایجاد جهش‌های خودبخود (denovo) درضمن اسپرماتوژنز است. اکثر موارد ID که در فرزندان والدین غیر خویشاوند رخ می‌دهد توسط انواع جهش‌های بیماری‌زای هتروزیگوت denovo ایجاد می‌شود، با علت AR تنها ۱ مورد از ۳۰ مورد را شامل می‌شود.

ناتوانی ذهنی وابسته با X

پیش از این با عنوان عقب‌ماندگی ذهنی وابسته به X شناخته می‌شد و این ناتوانی یادگیری با واریانت‌های ژنتیکی بر روی کروموزوم X ارتباط دارد. در دهه‌ی ۱۹۳۰ که ۲۵% موارد بیشتری از مردان مبتلا به ID شدید در موسسه‌ها وجود دارد، مشخص گردید و بعدا در British Colombia محاسبه گردید که میزان بروز XLID، ۱/۸۳ به ازای هر ۱۰۰۰ نوزاد پسر زنده با فراوانی حامل ۲/۴۴ در هر ۱۰۰۰ نوزاد دختر زنده می‌باشد. تا سال ۲۰۰۶، ۲۴ ژن وابسته به X مرتبط با ID (هم سندرمی و هم غیرسندرمی) شناسایی شد اما این تعداد در حال حاضر از ۱۰۰ فراتر رفته است. یک مثال نادر اما شناخته شده ژن RPS6KA3 است که جهش در آن باعث ایجاد سندرم Coffin Lowry می‌شود. این شرایط به طور جداگانه نادر هستند، به استثنای سندرم X شکننده،که در فصل ۱۷ به آن پرداخته شده است.این موارد همچنین برخی از ژن‌های دخیل در بیماری‌های غالب وابسته X را شامل می‌شوند که اغلب به صورت جهش‌های از نو رخ می‌دهند و سندرم رت یکی از شناخته شده ترین آنهاست، درحالیکه سایر موارد هم به خوبی شناسایی شده اند.

ناهنجاری طیفی اوتیسمی (ASD)

در سال ۱۹۴۳ دکتر لئوکانر (Leo Kanner) نخستین توصیف مختصری از اوتیسم را در نوشته اش به این صورت ارائه نمود: «این کودکان با ناتوانی ذاتی در برقراری ارتباط عاطفی معمول و طبیعی با مردم به دنیا می‌آیند. ناتوانی در ارتباط

کادر ۳-۱۶ معیارهـــای تشـــخیصی بیماری‌هـــای طیف اوتیسمی

رشـــد غیر طبیعی یا ناقص قبل از سه سالگی در یک یا چند مورد از موارد زیر :

- تکوین دلبستگی‌های انتخابی اجتماعی
- استفاده از زبان اشـــاره یا پذیرا که برای ارتباطات اجتمایی استفاده می‌شود
- رفتار عملکردی یا سمبلیک

برای شناسایی بیماری کودک بایستی شـــش موردیا بیشتر از موارد زیر را نشان دهد:

وابستگی اجتمایی (<۲)

فقدان نگاه مستقیم چشم به چشم
شکست روابط با همسالان - علایق، فعالیت‌ها و احساسات
ناتوانی در شناخت هنجارهای اجتمایی
ناکامی در اشتراک خوشی ها

ارتباطات) (<۱)

تاخیر کلامـــی یا عدم توانایی در ارتباط با اشـــاره و حالت بدن عدم توانایی در حفظ مکالمه
استفاده متقابل از زبان و کلام تکراری و کلیشه ای
عدم توانایی در بازی‌های تقلیدی ساختگی

رفتاری (<۱)

پیش اشتغال ذهنی
الگوهای محدود علاقه و انگیزشی
وسواس
رفتارهای حرکتی کلیشه‌ای و تکراری
مشغله‌های ذهنی با عناصر غیر عملکردی (مانند بو- لمس)

عادی خود با مردم و شـــرایط از بدوِ تولد... «و» از همان ابتدا یک تنهایی (انزوای) اوتیســـمی شـــدیدی وجود دارد که هرگاه در هر زمان هرچیزی که از از بیرون به سمت کودک مبتلا می‌آید مورد بی‌توجهی و بی‌اعتنایی و طردشدگی قرار می‌گیرد.»

یک سال بعد، دکتر هانس آسپرگر (Hans Asperger) اشاره کرد که: «... در هر مورد در یک مطالعه‌ی دقیق، می‌توان رفتارهای مشـــابه را تا حدی در والدین و سایر خویشان نیز مشاهده کرد.» این مشاهدات دقیق در برگیرنده ویژگی‌های کلیدی اختلال طیف اوتیســـمی یعنی نقص تکوینی شامل: ۱) وابستگی‌های اجتماعی انتخابی، ۲) زبان اشـــاره ی مورد استفاده در ارتباطات اجتماعی و ۳) رفتار عملکردی یا ســـمبلیک و البته در موضوع توارث‌پذیری می‌باشد.

امـــروزه معیارهای تشـــخیصی برای ASD بـــه طور دقیق مشـــخص شـــده‌اند و ارزیابی آن‌ها، طویل و پیچیده است (کادر ۳-۱۶) و گاهی ASD با اصطلاحاً ناهنجاری‌های تکوینی فراگیر طبقه‌بندی می‌شود. جنبه‌های اپیدمیولوژیکی ASD در کادر ۴-۱۶ نشان داده شده اســـت. همچنین یک اثر مرتبط با سن پدر برای ASD وجود دارد که خطر ابتلا برای فرزندان متولد شده از پدری ۴۵ ساله یا بالاتر ســـه تا چهار برابر بیشتر از کودکان متولد شده از پدران ۲۰ تا ۲۴ ســـاله می‌باشد. شواهد در مورد توارث‌پذیری، غیرقابل انکار است و مطالعات دوقلوها، نقش کلیدی برای نشان دادن این موضوع (توارث‌پذیری) دارند. برای اوتیســـم کلاسیک، دوقلوهای مونوزیگوت (MZ)، میزان تطابق حدود ۶۰% را نشان می‌دهند در حالی که این میزان برای دوقلوهای DZ صفر درصد اســـت. هنگامیکه فنوتیپ گسترده‌تری مورد بررسی قرار می‌گیرد، این میزان برای دوقلوهای MZ تقریباً ۹۲% و برای دوقلوهای DZ تقریباً ۱۰% می‌باشـــد. خطر عود مجدد برای خواهران و برادران برای طیف فنوتیپ گســـترده ASD تا حدود ۶% می‌باشد. به طور کلی، توارث پذیری ASD بیش از ۹۰% تخمین زده می‌شود.

اطلاعات فـــوق قانع‌کننده هســـتند اما جســـتجوی دقیق فاکتورهای ژنتیکی مســـبب با اســـتفاده از مطالعـــات همراهی گســـترده ژنومی علی‌رغم تلاش‌های همگانی کنسرســـیوم‌های بزرگ در سرتاســـر جهان، بی‌ثمر بوده است. لوکوس‌های مختلف

کادر ٤-١٦ اپیدمیولوژی بیماری‌های طیف اوتیسم

فراوانی:

اوتیسم کلاسیک (شدید) ۱/۷ به ۱۰۰۰
اوتیسم اسپرگر و بیماری‌های تکوینی فراگیر ۶/۳-۳/۴ در هر ۱۰۰۰

نسبت پسر به دختر

به طور کلی ۴:۱
سندرم اسپرجر ۸:۱
اوتیسم شدید ۱:۱

مطالعات دو قلوها و خواهر برادرها

همخوانی دو قلوهای تک زیگوتی تقریبا ۹۲٪
هم خوانی دو قلوهای دو زیگوتی تقریبا ۱۰٪
خطر عود مجدد بیماری در خواهر برادرها ۳ تا ۶ درصد

موارد دیگر

صرع در ۲۵ تا ۳۰ درصد موارد رخ می‌دهد که نشـــان دهنده ی یک بیماری اساسی تکوینی عصبی می‌باشد.
محیط پیرامون سر در صدک‌های بالاتر حدود ۲۵٪

شکل ۲۳-۱۶ A) یک کودک دو ماهه مبتلا به سندرم کورنلیا دلانژ B CdLS) فرد بالغ مبتلا با C CdLS) در انگشتان دست این فرد شست و انگشت پنجم کوچک و ناخن‌ها کوتاه را نشان می‌دهد.

متعددی در این بیماری دخیل بوده اند که نشان دهنده ناهمگنی شدید ژنتیکی می‌باشد. استثنایی در مقابل این تصویر گیج‌کننده، همراهی واضح با چندین واریانت تعداد نسخه‌های گوناگون است که از طریق آنالیز CMA شناسایی شده‌اند که منجر به ایجاد سندرم‌های ریزحذف و ریزمضاعف شدگی جدید می‌شود. برخی از این سندرم‌ها در فصل ۱۷ توضیح داده شده‌اند.

برخی از سندرم‌های ناتوانی یادگیری جدید و کلاسیک

این موضوع در حوزه‌ی ژنتیکی بالینی وسیع است و خواننده برای بسیاری از سندرم‌های ID کلاسیک باید فصول دیگر این کتاب را نیز بررسی کند. این بخش از کتاب، به سندرم‌هایی که در جای دیگر پوشش داده نشده و همچنین تعداد کمی از بیماری‌های جدیدتر که از طریق مطالعات کوهورت با استفاده از توالی‌یابی سه گانه کل ژنوم شناسایی شده‌اند، می‌پردازد.

سندرم (CdLS) سندرم کورنلیا دلانژ

این بیماری متمایز، نام خود را متخصص اطفال هلندی در آمستردام با نام کورنلیا دو لانگ (Cornelia de Lange) در سال ۱۹۳۳ گرفته است، هرچند که قبلا در سال ۱۹۱۶ توسط براکمن Brachmannنیز گزارش شده بود و در نتیجه با عنوان سندرم براکمن دلانژ (Brachmann– de Lange) نیز شناخته می‌شود. در سندرم‌های کلاسیک، ویژگی‌های چهره‌ای بسیار قابل تشخیص هستند، که شامل ابروهای صاف و کمانی مشخص و به هم پیوسته (سینوفری) (synophry)، دهان هلالی شکل با لب نازک و یک فیلتروم بلند می‌باشد (شکل ۲۳-۱۶ A ,B). علاوه براین، دست‌ها می‌توانند در تایید یا رد تشخیص بالینی مفید باشند. افراد مبتلا به این بیماری دارای انگشت‌های مخروطی کوتاه مخصوصاً انگشت پنجم، همراه با کلینوداکتیلی و انگشت‌های شست معمولاً کوتاه است و نزدیک قرار گرفته است (شکل ۲۳-۱۶ C). تقریباً در یک چهارم موارد ممکن است نقایص شدید اندام‌های فوقانی

وجود داشته باشد (که غالباً یک طرفه می‌باشد مانند مونوداکتیلی (تک انگشتی م) که از یک ساعد کوتاه به وجود آید). در نیم یا تمام افراد مبتلا مشکلات یادگیری بسیار حاد و نیز مشکلات رفتاری نظیر آسیب به خود (خود آزاری) و پرخاشگری، مشاهده می‌شود اما در ۱۰% موارد می‌تواند بسیار خفیف باشد بنابراین تنوع قابل‌توجهی رخ می‌دهد. بیماری مادرزادی قلبی، فتق دیافراگمی و پیچش غیر عادی روده نیز می‌توانند وجود داشته باشند و مشکلات تغذیه یکی از مسائل مدیریتی رایج می‌باشند.

در سال ۲۰۰۴، جهش‌های هتروزیگوت در اولین (و اصلی‌ترین) ژن برای سندرم کورنلیا دلانژ به نام NIPBL، همولوگ ژن دروزوفیلا Nipped– B و کدکننده پروتئین «کوهزین» می‌باشد، رخ می‌دهد. یک کمپلکس پروتئینیِ مرتبط برای چسبیدن طبیعی کروماتیدهای خواهری در تقسیم سلولی مورد نیاز است. از آن زمان، جهش‌هایی در سایر ژن‌های بیماران دارای ویژگی‌های مشابه سندروم CdLS شناسایی شده‌اند که شامل SMC3 و CMC1A وابسته به کروموزوم X می‌باشد که می‌تواند شامل تقریباً ۵% موارد باشد.

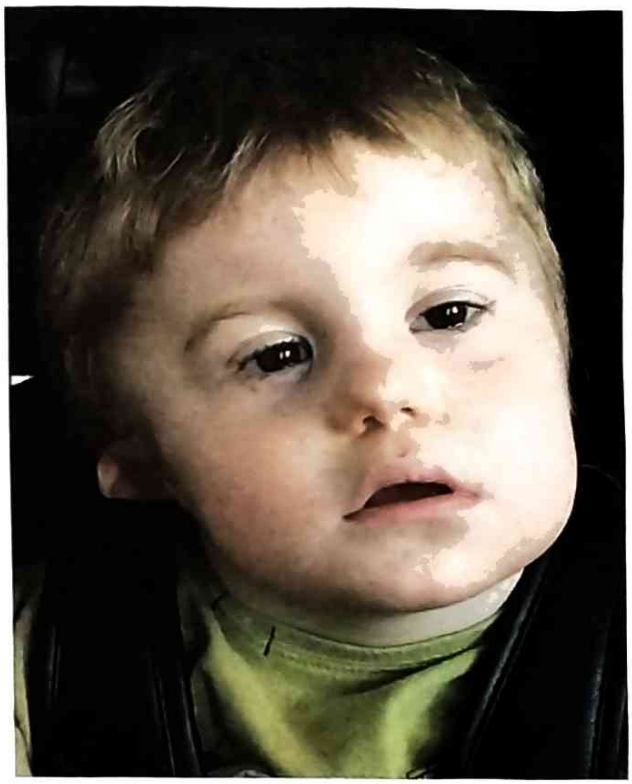
سندرم چارج *CHARGE*

سندرم چارج در گذشته به عنوان یک «همراهی» در نظر گرفته می‌شد و به صورت مخفف دربرگیرنده واژه‌های Coloboma کلوبومای عنبیه یا شبکیه، نقایص قلبی مادرزادی، آترزی حفره بینی، تأخیر در رشد و تکوین، ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی (مردان) و ناهنجاری‌های گوش (شامل ناشنوایی) می‌باشد؛ هرچند که تمام بیماران همه ی این علائم را بروز نمی‌دهند. فیستول ناحیه مری–نای Tracheo–esophageal fistula و نیز شکاف کام و لب و عدم تقارن چهره از عوارض معمول و خاص است (شکل ۲۴–۱۶). مشکلات یادگیری ID می‌تواند از درجات شدید تا خفیف متغیر می‌باشد و گاهی انتقال از والدین به فرزند نیز گزارش شده است.

از زمان کشف جهش‌های هتروزیگوت در ژن CHD7 (KIAA1416) این بیماری به عنوان یک سندرم به جای همراهی در نظر گرفته می‌شود. و ژن دوم دخیل در این بیماری به نام SEMA3E (KIAA0331) است. CHD7 تنظیم‌گر مثبت برای تولید RNA ریبوزومی در هستک می‌باشد.

سندرم *Kabuki* (کابوکی)

نخستین بار درسال ۱۹۸۱ در ژاپن توصیف گردید، و علت نام گذاری این بیماری شباهت چهره‌ی بیماران با گریم بازیگران



شکل ۲۴-۱۶ یک کودک خردسال مبتلا به سندرم چارج (کلوبوم عنبیه یا شبکیه، نقایص مادرزادی قلب، آترزی حفره بینی، تاخیر در رشدوتکوین، ناهنجاری دستگاه تناسلی (مردان) و ناهنجاری‌های گوش) و دارای جهش در ژن CHD7 می‌باشد.

تئاتر سنتی ژاپن می‌باشد. در حقیقت، این بیماری تا مدتی با عنوان سندرم گریم کابوکی یا، سندرم (Niikawa– Kuroki) نیکاوا کاروکی (نام محققینی که اولین بار آن را توصیف کردند) شناخته می‌شد. صرف‌نظر از چهره‌های متمایز (شکل ۲۵–۱۶ A,B) و (ناتوانی یادگیری) ID خفیف تا متوسط، بیماران دارای تحرک بیش از حد مفاصل و هیپوتونی هستند و ممکن است بیماری قلبی مادرزادی – خصوصاً مجرای جریان سمت چپ– در آن‌ها مشاهده شود و ناشنوایی حسی عصبی، ناهنجاری‌های انگشتان جنینی (شکل C ۲۵–۱۶) ناهنجاری‌های مجرای کلیوی و گاهی فتق دیافراگم را نیز بروز می‌دهند. برخی از بیماران در دوره‌ی نوزادی، به علت هایپرانسولینمی، هیپوگلیسمی را نشان می‌دهند.

پس از پیگیری تعدادی نشانه اشتباه به دنبال علت سندرم Kabuki (کابوکی)، جهش‌هایی در ژن KMT2D (MLL2 سابق) که یک ژن هیستون متیل ترانسفراز را کد می‌کند در سال ۲۰۱۰ در بسیاری از بیماران به عنوان علت بیماری تائید شد. متعاقباً در سال ۲۰۱۳ مشخص شد که جهش‌های هتروزیگوت در ژن

شکل ۲۵-۱۶ A) یک کودک دوساله مبتلا به کابوکی B) همان کودک در سن هشت سالگی به ابروهای منقطع گوش‌های برجسته و بیرون زدگی جانبی پلک پایینی توجه کنید. C) دست چپ همان کودک که نشان دهنده حالت مخروطی و کوتاه انگشتان به خصوص انگشت پنجم که ناخن کوچکی هم دارد، می‌باشد.

شکل ۲۶-۱۶ سندرم موات ویلسون A) کودک یک ساله مبتلا به فرورفتگی‌های برجسته در ناحیه بالای حلقه چشم و چشم‌های عمیق و فک پایین برامده بیمار توجه کنید B) همان کودک در هفت سالگی

وابسته به X KDM6A، که یک هیستون دمتیلاز را کد می‌کند باعث ایجاد فنوتیپ سندرم کابوکی در تعدادی از بیماران می‌باشد. هردوی این ژن‌ها، تعدیل کننده‌های کروماتین هستند و تایید کننده نقش آن‌ها، از بیمارانی است که عدم تعادل کروموزومی در لوکوس‌های مربوطه داشتند.

ژن KDM6A نامعمول است زیرا در Xp۱۱,۳ از غیرفعال‌سازی کروموزوم X فرار میکند و عدم کفایت هاپلوئیدی (haploonsufficiency)، احتمالاً اساس بیماری زایی است. حدود ۳۰% موارد سندرم Kabuki (کابوکی) ناشناخته باقی مانده‌اند.

سندرم *Wilson- Mowat*

این عارضه نیز دارای خصوصیات چهره‌ای متمایز می‌باشد (شکل ۲۶-۱۶) و نهایتاً در سال ۲۰۰۳ پس از چند گزارش اولیه بیماران مشابهی با ID (ناتوانی یادگیری) شدید، بیماری هیرشپرونگ، میکروسفالی، عدم قدرت تکلم و آژنزی جسم پینه‌ای (Corpus Callosum) جمع‌آوری شدند که به عنوان یک بیماری مجزا ظاهر شد ممکن است بیماری مادرزادی قلبی، به ویژه ناهنجاری‌های مجاری گردش خون در سمت راست و همچنین میکروفتالمی، هیپوسپادیاس در مردان و صرع نیز در این

بیماری بروز پیدا کند.

عدم تعادل کروموزومی نیز نشـــانه‌ای برای لوکوس ژنتیکی دخیل در ۲q۲۲ اســـت کـــه در واقع، برخی از مـــوارد، در نتیجه‌ی ریزحذف‌ها هســـتند در حالیکه ســـایر موارد ناشـــی از جهش‌های هتروزیگـــوت در ZEB2 (که قبلا به صـــورت SIP1 یا ZFHX1B معرفی می‌شد) می‌باشند. این ژن یک مهارکننده رونویسی متصل شونده به DNA را کد می‌کندکه با کمپلکس داستیلاسیون هیستون از طریق SMADها و مسیر پیام‌رسانی TGF-β در تعامل است.

سندرم Pitt- Hopkins پیت هاپکینز

در ســـال ۱۹۷۸، دکتر پیت و هاپکینـــز (Pitt & Hopkins) بیمارانی با ID (ناتوانی در یادگیری) شدید، ماکروستومی و دفعات تنفسی زیاد را گزارش کردند. این بیماران همچنین میکروسفالی، گاهی آژنزی جسم پینه‌ای و هیپوپلازی مخچه را نشان می‌دهند. در این بیماران ممکن است صرع، یبوست یا بیماری هیرشپرونگ Hirschsprung و هیپوژنیتالیسم در مردان مشاهده شود.

به واســـطه‌ی شناسایی ریزحذف در ۱۸q۲۱ در یک بیمار از طریـــق CMA جهش‌های هتروزیگـــوت در ژن TCF4 به عنوان علت بیماری شـــناخته شـــد. ژن TCF4 کدکننده یـــک فاکتور رونویســـی دارای مارپیچ - حلقه- مارپیچ بازی (basic) (bHLH Helix – Loop– helix) می‌باشـــد. یک کودک مبتلا در شـــکل ۲۷-۱۶ نشان داده می‌شود.

سندرم ویدمن اشتاینر Wiedemann– Steiner

این سندرم که در در سال ۱۹۸۵ و ۲۰۰۰ بدون پیگیری زیاد گزارش شده بود، در سال ۲۰۱۲ با یافتن جهش‌های هتروزیگوت در ژن MLL1 کـــه امروزه به عنوان KMT2A نامیده می‌شـــود، مورد توجه قرار گرفـــت. این ژن نیز مانند ژن MLL2 KMT2D, (Kabuki syndrome)، کدکننده یک متیل ترانســـفراز اختصاصی لیزین می‌باشدکه پروتئین متصل شونده به DNA است و در این مورد، هیستون H۳ را متیله می‌کند.

این ســـندرم با درجـــات متفاوتـــی از ID ناتوانی یادگیری، مشـــکلات تغذیه‌ای قابـــل توجه، هیپوتونی و یبوســـت در اوایل کودکی و هایپرتریکوز hypertrichosis کاملاً چشـــمگیر در پشت و ســـاعد مشخص می‌شود. ابروها ضخیم و گاهی در وسط به هم پیوسته (synophrys) هستند، مژه‌ها بلند، شکاف‌های پلکی کوتاه وکمی به سمت پایین، پل بینی پهن و ممکن است هایپرتلوریسم دیده شود (شـــکل ۲۸-۱۶). قد معمولاً کوتاه بوده و ویژگی‌های اوتیسمی، بخشی از ناهنجاری رفتاری می‌باشند.

شکل ۲۷-۱۶ کودک دارای سندرم پیت هاپکینز به ماکروستومی توجه کنید

شکل ۲۸-۱۶ یک کودک مبتلا به سندرم ویدمن استینر(Wiedemann steiner) (به پل بینی پهن و هایپر تلوریسم خفیف او دقت کنید.

سندرم ژنیتوپاتلار genitopatellar

ســـندرم ژنیتوپاتلار به همـــراه واریانـــت Say– Barber– Biesecker– Young– Simpson از ســـندرم Ohdo، فنوتیـــپ عمده‌ی دیگری اســـت کـــه از جهش‌هـــای هتروزیگوت در ژن KAT6B بـــه وجود می‌آید که کد کننده یک هیســـتون اســـتیل

شکل ۲۹-۱۶ دختری مبتلا به سندرم ژنیتو پاتلار A ویژگی‌های بدشکلی خفیف به خصوص پایه بینی پهن B و C انگشتان شست دست و پا به طور غیر عادی بلند می‌باشند.

ترانسفراز می‌باشد. هردوی این بیماری‌ها، مانند بیماری‌ای که قبلا مورد بحث قرار گرفت، به طور ناگهانی در سال ۲۰۱۲-۲۰۱۱ زمانی که روش‌های توالی‌یابی نسل اینده، ژن‌های مرتبط به آن‌ها را شناسایی کرد، از جایگاه بالایی برخوردار شدند.

سندرم ژنیتوپاتلار (genitopatellar) با ناتوانی شدید یادگیری ID شدید)، میکروسفالی، آژنزی جسم پینه‌ای و نقص درمهاجرت سلول‌های عصبی، پاتلا (کاسه زانو) کوچک، هیپوژنیتالیسم در مردان، ناهنجاری‌های مجرای کلیوی، گاهاً دکستروکاردیا و بدچرخشی روده و استئوپوروز (پوکی استخوان) همراه با شکستگی‌های متعاقب مشخص می‌شود. ویژگی‌های چهره‌ای شامل هایپرتلوریسم (شکل ۲۹-۱۶ A) بوده و انگشتان شست دست و پا معمولا بلند هستند (شکل ۲۹-۱۶ B,C)

سندرم سندرم کافین سیریس *ARID1B- Coffin- Siris*

سندرم Coffin- Siris به حدی متغیر است که به سختی می‌توان پذیرفت که برخی از بیماران با سایر موارد بیماری تحت یک عنوان، گروه‌بندی می‌شوند و همچنین این سندرم از نظر ژنتیکی ناهمگن است و حداقل ۶ ژن دخیل در این بیماری شامل SMARCB1, SMARCA4, ARID1B, ARID1A - و SMARCE1 در بیماران تشخیص داده شده اند. به طور معمول، ویژگی‌های بالینی شامل ID (که می‌تواند از خفیف تا شدید متغیر باشد) و تکامل کلامی بسیار محدود، هیپوپلازی فالانکس دیستال پنجم و ناخن‌ها، چهره‌ی نسبتاً درشت با ویژگی پرمویی که بر ابروها، مژه‌ها و خط رویش مو،تاثیر می‌گذارند پل بینی صاف، افتادگی پلک و شکاف دهانی گسترده با لب‌های ضخیم قابل مشاهده است (شکل ۳۰-۱۶). ممکن است آژنزی جسم پینه‌ای و نیز بیماری قلبی مادرزادی هیپوتونی و سستی در اوایل کودکی پدیدار شود. با این حال مفهوم سندرم Coffin- Siris به عنوان یک موجودیت مجزا، زیرسوال بوده و احتمالاً در حال بررسی است.

مشخص شده است که ژن D1B ARI به عنوان یک ژن نسبتاً شایع دخیل در ID است و شامل حدود ۱% از موارد در مطالعات کوهورت می‌باشد. حذف‌های هتروزیگوت و جهش‌های نقطه‌ای می‌توانند عامل ایجاد فنوتیپ بیماری باشند. برای توضیح مشکلات تشخیصی، تمام موارد ناهنجاری‌های ناخن انگشت پنجم را ندارند و همه‌ی افراد حامل جهش، دارای ویژگی‌های چهره‌ای نمی‌باشند. ژن فوق که KIAA1235 نیز نامیده می‌شود، پروتئینی را کد می‌کند که یکی از زیر واحدهای کمپلکس را

شکل ۳۰-۱۶ کودکی نوپا وکودکی بزرگتر مبتلا به سندرم کافیین سریس که در مورد A) به دلیل جهش و در ارتباط با مورد B) به علت حذف ژن ARID1B ایجاد شده است به پایه پهن بینی نوک بینی صاف ویژگی‌های پرمویی (هیرسوتیسم) و گوش‌های گوشتی دقت کنید. C) به پر مویی پشت سر طفل در تصویر B توجه کنید D,E دست‌های کودکان در تصویر A,B، رابه ترتیب نشان داده اند که انگشتان کمی قاشقکی شکل و انگشتان پنجم کمی کوتاه با ناخن‌های کوچک را نشان می‌دهند.

تشکیل می‌دهد که در بازارایی کروماتین از طریق تنظیم بیان ژن نقش دارد.

عقب‌ماندگی ذهنی مرتبط با 5SETD

این بیماری مثالی از یکی از ناهنجاری‌های ID جدید گزارش شده در سال ۲۰۱۴ می‌باشد، و ناشی از جهش‌های ژن 5SETD (که KIAA1757 نیز نامیده می‌شود) می‌باشد. تصور براین است که ژن مذکور یک متیل ترانسفراز را کد می‌کند. این ناهنجاری نیز مانند بسیاری از بیماری‌های ناتوانی یادگیری شناسایی شده جدید هنوز نامی جز آنکه با نام ژن خود شناخته شوند، ندارند. ناتوانی یادگیری متوسط تا شدید همراه باویژگی‌های اوتیسمی رخ می‌دهد و ویژگی‌های چهره‌ای جزئی هستند اما احتمالاً برای افراد باتجربه قابل تشخیص می‌باشند (شکل ۳۱-۱۶) این ژن در موقعیت ۳p۲۵ قرار دارد و تعجب‌برانگیز نیست که علائم همپوشان با سندرم ریز حذفی ۳p۲۵ مربوطه، وجود داشته باشد.

انسفالوپاتی صرعی اوایل کودکی مرتبط با KCNQ2

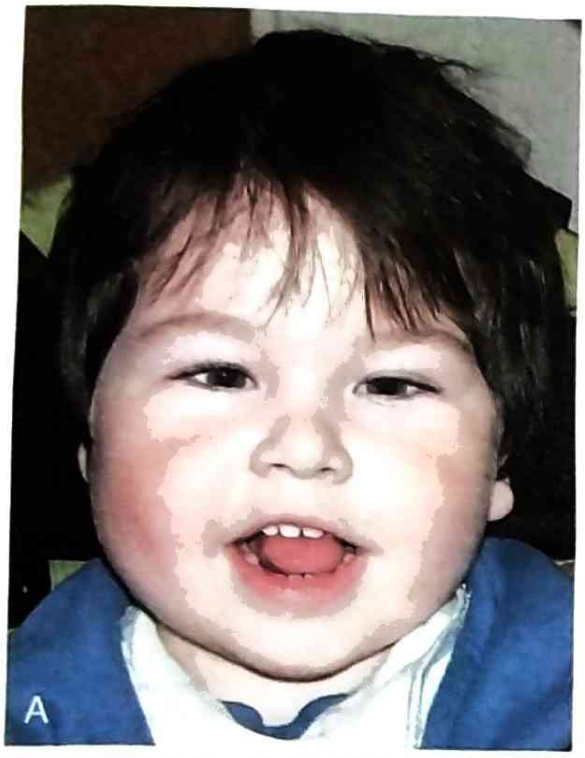
جهش‌های جدیدهتروزیگوت در KCNQ2 موجب یکی از انواع انسفالوپاتی صرعی اوایل کودکی (EIEE) می‌شود. این گروه از اختلالات با صرع بسیار زودهنگام مشخص می‌شوند که

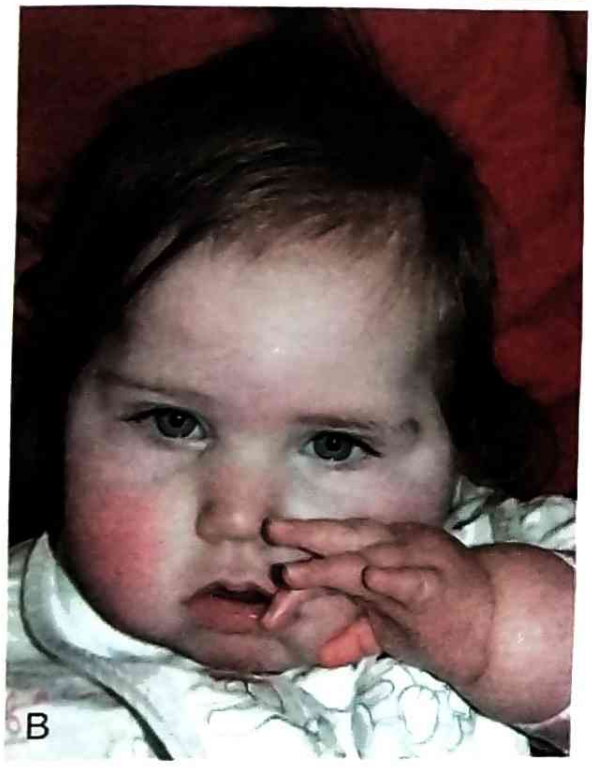
شکل ۳۱-۱۶ کودکی دارای جهش جدید در ژن SETD5 که باعث ایجاد علایم چهره‌ای بدشکلی خفیف و ناتوانی یادگیری قابل توجه می‌شود.

کنترل آن می‌تواند بسیار دشوار باشد، اگرچه گاهی طی چندین سال بهبود می‌یابد. ناتوانی یادگیری شدید، همراه با این اختلال وجود دارد و به احتمال زیاد یک ارتباط اولیه به جای ثانویه با حملات صرعی متعدد دارد. ژن‌هایی مانند CDKL5, ARX, SCN2A, SCN1A (که هر دو وابسته به X هستند) و STXBP1 و بسیاری از موارد دیگر با زیرگروه‌های خاصی ارتباط دارند، اگرچه که تشخیص آن‌ها از لحاظ بالینی عملا غیرممکن است. گاهی از اصطلاح سندرم اوتاهارا استفاده می‌شود. کودک با تأخیر تکوینی شدید و صرع زودهنگام در شکل A ۳۲-۱۶ نشان داده شده است.

EIEE مرتبط با SMC1A

برای پایان دادن به این فصل و جمع‌بندی کامل این بخش، به ژن دخیل در شکل نادری از کورنلیا دلانژ CdLS یعنی SMC1A وابسته به X مجدد اشاره می‌کنیم. در سال ۲۰۱۶-۲۰۱۵ مشخص شد که جهش‌های جدید تغییرچارچوب می‌توانند باعث ایجاد نوعی از انسفالوپاتی صرعی اوائل دوران نوزادی EIEE شوند که کم و بیش قابل تشخیص از دیگران نمی‌باشد و به ویژه با خصوصیات CdLS در ارتباط نیست. یک کودک مبتلا در شکل B ۳۲-۱۶ نشان داده شده است.





شکل ۳۲-۱۶ دو کودک مبتلا به انسفالوپاتی‌های صرعی زودهنگام اوایل دوران نوزادی به علت یک جهش جدید که بیماری در مورد A) به دلیل جهش جدید در ژن KCNQ2 و یک جهش تغییر چهار چوب جدید B) در ژن وابسته به کروموزوم X به نام SMCIA (فاقد ویژگی‌های سندرم کورنلیا دلانژ)

مفاهیم بنیادی

۱- ناهنجاری‌هـــای مادرزادی زمان تولد در ۱ نفر از ۴۰ مورد نوزادان تازه متولد شده، آشکار می‌شوند. این ناهنجاری‌ها مسئول ۲۵-۲۰% تمام مرگ‌هـــای رخ داده در دورهٔ بیش از تولد و در دورهٔ کودکی تا سن ۱۰ سالگی می‌باشند.

۲- یـــک ناهنجاری منفرد را می‌توان به‌صورت یک بدشـــکلی، یک دگرریختی، یک دیســـپلازی یـــا یک گسســـتگی رده‌بندی کرد. ناهنجاری‌هـــای چندگانه می‌تواننـــد به‌صورت یک توالـــی، یک سندرم یا یک همراهی (association) رده‌بندی شوند.

۳- ناهنجاری‌های مادرزادی می‌توانند ناشی از عدم تعادل کروموزومی، نقص‌های تک‌ژنی، وراثت چندعاملی یا عوامل غیرژنتیکی باشـــند. اکثر ناهنجاری‌های ایزوله (یا منفرد) از جمله نقایص قلبی مادرزادی ایزوله و نقص‌های لولهٔ عصبی، وراثت چندعاملی را نشان می‌دهنـد. در حالی‌که اکثـر دیسپلازی‌ها یک علت تک‌ژنی دارند.

۴- بســـیاری از ناهنجاری‌های مادرزادی، از جمله شـــکاف لب/ کام، نقایص قلبی مادرزادی و نقایص لوله عصبی از نظر سبب‌شناســـی حالـــت هتروژنی را نشـــان می‌دهند. به‌طوری‌که هنگام مشـــاوره باید تعییـــن کرد که آیا این ناهنجاری‌ها ایزوله هســـتند یا با دیگر ناهنجاری‌ها در ارتباط می‌باشند.

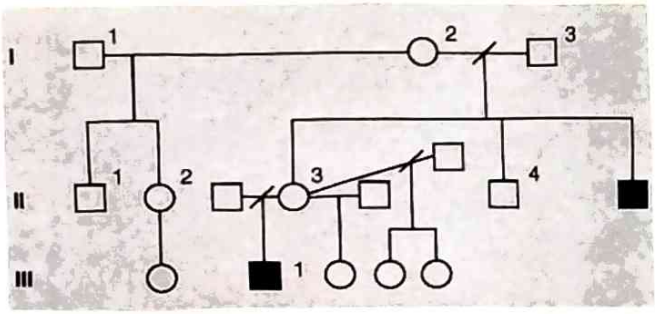
۵- بســـیاری از عوامل محیطـــی دارای تراتوژن هســـتند و با اثرات تکوینی عصبی و فیزیکی در طول عمر همراه می‌باشـــند (به عنوان مثال الکل) بنابراین باید در دوران حاملگی از مصرف آن‌ها خوداری کرد.

۶-ناتوانـــی ذهنی بخش بزرگـــی از موارد ژنتیکی بالینی را شـــامل می‌شـــودواغلب بخشـــی از یک سندرم می‌باشـــند که با استفاده از روش‌های توالی یابی نســـل جدید و ریزآرایه کروموزومی در درک علل ژنتیکی پیشرفت‌های عمده‌ای ایجاد می‌کند

۷. بـــرای زوج‌های با ازدواج غیر خویشـــاوندی، خطر بچه دار شـــدن باناتوانـــی ذهنی بیـــن ۱ در ۴۰۰ برای افراد حدود ۲۰ ســـال متغیر اســـت و ۱ در ۲۰۰ برای افراد حدود ۴۰ سال می‌باشد. اکثریت این مواردبه جهش‌های جدید هتروزیگوت نســـبت داده می‌شـــوند، بابه علت بیماری‌های اتوزومال مغلوب ۱ در۳۰ هر مورد است.

سناریوی بالینی ۱

شما خانواده‌ای را می‌بینید که دچار ناهنجاری شکاف دست و پا قرار گرفته اند، که به آن اکترودداکتیلی نیز گفته می‌شـــود. شـــما شجره نامه خانواده را ترســـیم می‌کنید و دو نفر مبتلا می‌شوند- II.5، یک بزرگســـال ۳۰ ســـاله، و III.1، یک کودک ۳ ســـاله، هر دو مذکر. هیچ عضو دیگر خانواده مبتلا نمی‌شود. II.5 دارای تظاهرات نسبتاً شـــدیدی است که هر دو دســـت و یک پا درگیر هستن. III.1 فقط یک دست درگیر است، و سایر اندام هاطبیعی است.



سناریوی بالینی ۲

نوزادی با یک ناهنجاری چشمی بسیار شدید – آنوفتالمی در یک چشم و میکروفتالمی شـــدید در چشـــم دیگر متولد می‌شود. که درنتیجه معاینه مشـــخص می‌شـــود در غیر این صورت در این مرحله قابل توجه نیست.نمونه‌ای از DNA نوزاد به یک گروه تحقیقاتی فرستاده میشودو بر شناســـایی ژن‌های آنوفتالمی/میکروفتالمیا متمرکز شده اســـت. نتیجه مثبت نیســـت ولی نزدیک اســـت و پیگیری بیماری کودک از طریق ژنتیک بالینی باشکســـت مواجه می‌شود. سالها بعد همـــان کودک به عنوان مرد جوان ۱۹ ســـاله به متخصص ژنتیک بالینی ارجاع داده می‌شود او سال هاست که زیرنظر پزشکان اطفال است و علاوه برنابینایی دارای ناتوانی ذهنی شدید نیز می‌باشد. در اســـکن تصویربرداری رزونانس مغناطیسی مشخص شد که آژنزی جزئی جســـم پینه‌ای دارد و او تشنج‌هایی داشته است که به خوبی کنترل شـــده اند.چندین مورد سابقه از دســـت دادن هوشیاری نیز ثبت شـــده است دوره‌های هیپوگلیسمی به نظر می‌رسد او همچنین مســـتعد ابتلا به عفونت در ســـالهای اخیر بوده است. آنالیز ریزآرایه کروموزومی اوانجام شـــده توســـط متخصص اطفـــال طبیعی بوده اســـت معاینه شما نشان می‌دهد که دور ســـر او در صدک است و گوش تا حدودی بزرگ و برجســـته، ناهنجاری‌های جزئی دردست او، الیگودنشیا و کشکک‌های قابل جابجایی دارد.چگونه تحقیقات را در مورد این مرد جوان ادامه می‌دهید؟

فصل ۱۷

اختلالات کروموزومی

اگـر کروموزوم‌ها به روش‌های مختلف شکسـته شـوند، به صورت انتهای شکسته و چسبنده به نظر می‌رسند و تمایل دارند به صورت ۲ به ۲ با یکدیگر جوش بخورد.
باربارا مک کلینتوک (۱۹۰۲-۹۲، گیاه شناس، سیتوژنتیک، و برنده جایزه نوبل)

توسعه یک تکنیک قابل اعتماد بـرای آنـالیز کروموزومی در سال ۱۹۵۶، منجر بـه کشف ایـن مطلب شد که چندین بیماری که قبلا توضیح داده شـده بودند، بـه‌علت ناهنجاری در تعداد کروموزوم‌ها می‌باشند. در طی سـه سال دلیل سندرم‌های داون (47, XX +21/47,XY+21)، کلاین فلتر (47, XXY) و ترنر (45, X) تعیین شـد. مدت کوتاهی پس از آن، سایر سندرم‌های تریزومی آتوزومی تشخیص داده شدند و در طول سال‌های بعد بسیاری از سـندرم‌های بدشکلی چندگانه، که در آنها کاهش یا افزایش مادهٔ کروموزومی وجود داشت، توصیف شدند.

تاکنـون، در پایگاه‌هـای اطلاعاتـی آزمایشـگاهی ده‌ها هـزار ناهنجاری کروموزومی ثبت شـده اسـت. و رشـته‌های سـیتوژنتیک وژنتیک مولکولی به واسـطه‌ی توسعه‌ی ریزآرایه کروموزومـی(CMA)، که بـه عنوان تکنولوژی هیبریداسـیون ژنومیک مقایسـه‌ای ریزآرایه (Microarray-CGH) نیز شـناخته می‌شـود، با هـم ادغام شـده‌اند. هنگامی که عـدم تعادل‌های ژنومی بسـیار کوچک بااین تکنیک‌ها شناسایی می‌شوند ممکن است مطمئن نباشیم که آیا طبقه‌بندی آنها به عنوان «اختلالات کروموزومی» Chromosome disorders مناسـب اسـت یا خیر. هرچند بـه‌صورت انفرادی، اکثر اینها، بسـیار نادر هسـتند، اما در مجموع، مسـئول بخش عمـده‌ای از بیماری‌هـا و مرگ و میـر انسان‌ها می‌بـاشند. ناهنجاری‌های کروموزومـی عامل اصلی بـسیاری از سقط‌های خودبه‌خودی و ناتوانی‌های دوران کودکی بـوده و همچنین در نتیجه‌ی جابه جایی اکتسابی و سایر ناهنجاری ها،منجر به بدخیمی‌ها در طول زندگی می‌شود.

در فصـل ۳، اصول اساسـی سـاختار و عملکـرد و رفتار کروموزومی طی تقسـیم سلولی همراه با شـرح ناهنجاری‌های کروموزومـی و نحوه به وجود آمـدن و انتقال آن هادر خانواده‌ها توضیح داده شـده اسـت. در ایـن فصل جنبه‌های پزشـکی نـاهنجاری‌های کروموزومی و برخی سـندرم‌های خاص شرح شده است

میزان بروز ناهنجاری‌های کروموزومی

ناهنجاری‌هـای کروموزومـی حداقـل در۱۰% تمامـی اسـپرم‌ها و ۲۵%تخمک‌های بالغ حضـور دارند. بین ۲۵-۱۵% تمام بارداری‌های شـناخته شده که به سـقط خودبه‌خودی ختم می‌شوند وبسـیاری از زیگوت‌ها و جنین‌ها، به حدی غیرطبیعی هسـتند که بقای آنها بیش از چند روز یا چند هفته پس از لقاح، میسر نمی‌باشد. تقریباً ۵۰% تمامی سقط‌های خودبـه‌خودی واجد نـاهنجاری کروموزومی هسـتند (جدول ۱-۱۷) و میزان بروز اختـلالات کروموزومی در جنین‌هایی کـه از نظر مورفولوژیکی طبیعی هسـتند، در حدود ۲۰% اسـت. با استفاده از تکنیک‌های با رزولوشن بالا)قدرت تفکیک بالا)، مشخص گردید که تا ۸۰% جنین‌هایی که با لقاح در محیط آزمایشگاه تولید می‌شوند، ممکن است عدم تعادل ژنومی داشته باشند. این مشاهدات نمایانگر این مطلب هستند که ناهنجاری‌های کروموزومی مسئول نسبت بسیار بالایی ازسقط‌های خودبه خودی در بارداری‌های انسان می‌باشند.

پزشـکی جنینی CMA، حذف‌های تحت میکروسکوپی یا مضاعف شدگی‌های بالینی مهم را تقریبا در ۱% از حاملگی‌های با ساختار طبیعی وتقریبا ۶ % از حاملگی‌ها با ناهنجاری ساختاری مشخص می‌کند.

جدول ۱-۱۷ ناهنجاری‌های کروموزومی در سقطهای خود به خودی (درصد مربوط به کل سقطهای حاوی اختلالات کروموزومی)

ناهنجاری	%
تریزومی ۱۳	۲
تریزومی ۱۶	۱۵
تریزومی ۱۸	۳
تریزومی ۲۱	۵
تریزومی‌های دیگر	۲۵
منوزومی X	۲۰
تریپلوئیدی	۱۵
تتراپلوئیدی	۵
دیگر موارد	۱۰

میزان بروز اختلالات کروموزومی بعد از زمان لقاح، به سرعت کاهش می‌یابد. در هنگام تولد به میزان ۱-۰/۵% کاهش‌یافته است، اگرچه مقدار آن در نوزادان مرده به دنیا آمده کمی بیشتر (حدود ۵%) می‌باشد. جدول ۲-۱۷ مقادیر بروز ناهنجاری‌های کروموزومی را براساس بررسی‌های انجام شده بر روی نوزادان تازه متولد شده نشان می‌دهد. شایان ذکر است که در بین سندرم‌های آنیوپلوئیدی شناسایی شده نسبت بالایی از سقطهای خودبه‌خودی، وجود دارد (جدول ۳-۱۷). این حالت با مقایسهٔ بروز بیماری‌هایی مثل سندرم داون در زمان نمونه‌گیری از پرزهای کوریونی (در ۱۲-۱۱ هفتگی)، آمنیوسنتز (۱۶ هفتگی) و پایان، نشان داد (شکل ۱-۱۷).

سندرم داون (تریزومی ۲۱)

این بیماری نام خود را از دکتر لانگدون داون Langdon Down اخذ کرده است که اولین بار آن را در مجلهٔ گزارشات سخنرانی بالینی بیمارستان لندن در سال ۱۸۶۶ توصیف نمود. اساس کروموزومی سندرم داون در سال ۱۹۵۹ توسط لجئون (Lejeone) و همکارانش در پاریس مشخص شد.

میزان بروز

احتمال وقوع کلی، براساس اثر وسیع برنامه‌های غربالگری پیش از تولد، تقریباً ۱ در ۱۰۰۰ در انگلستان است، که واجد ثبت ملی می‌باشد. در ایالات متحدهٔ آمریکا میزان بروز تقریباً ۱ در ۸۰۰ تخمین زده شده است. در انگلستان تقریباً حدود ۶۰% از سندرم‌های داون، پیش از تولد تشخیص داده می‌شوند. ارتباطی قوی بین میزان بروز سندرم داون و افزایش سن مادر وجود دارد

جدول ۲-۱۷ بروز ناهنجاری‌های کروموزومی در نوزادان

ناهنجاری	میزان بروز در هر ۱۰۰۰۰ تولد
آتوزوم ها	
تریزومی ۱۳	۲
تریزومی ۱۸	۳
تریزومی ۲۱	۱۵
کروموزوم‌های جنسی	
در تولد دختر ها	
۴۵X	۱-۲
۴۷XXX	۱۰
در تولد پسرها	
۴۷XXY	۱۰
۴۷XYY	۱۰
سایر نوآرایی‌های نامتعادل	۱۰
نوآرایی متعادل	۳۰
کل	۹۰

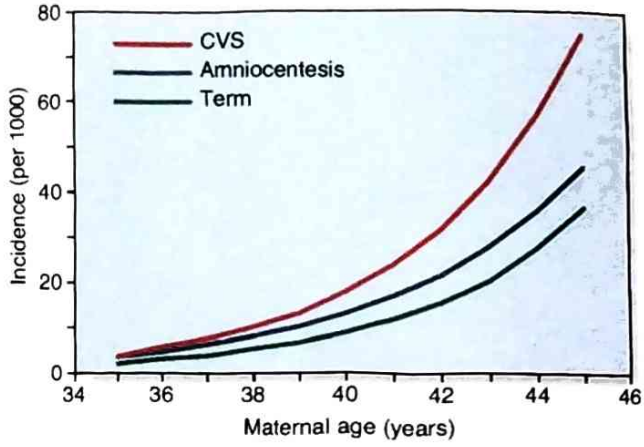
جدول ۳-۱۷ سقطهای خود به خودی در سندرم‌های آنیوپلوئیدی شایع شناسایی شده

بیماری	درصد سقطهای خود به خودی
تریزومی ۱۳	۹۵
تریزومی ۱۸	۹۵
تریزومی ۲۱	۸۰
منوزومی X	۹۸

(جدول ۴-۱۷).

مشخصات بالینی

مشخصات بالینی در کادر ۱-۱۷ به‌صورت خلاصه آورده شده اند. شایع‌ترین یافته در دوره نوزادی، هیپوتونی شدید می‌باشد. معمولاً علائم چهره‌ای، شکاف پلکی با شیب روبه بالا، گوش‌های کوچک و زبان بیرون آمده (شکل‌های ۲-۱۷ و ۳-۱۷) موجب تشخیص سریع تردر مورد ابتلا به این بیماری می‌شود، هر چند تشخیص ممکن است در کودکان بسیار کوچک یا ناقص تعویق بیفتد. چین منفرد کف دست در ۵۰% از کودکان مبتلا به سندرم داون یافت می‌شود (شکل ۴-۱۷)، در مقابل بین ۳-۲% ازجمعیت عمومی نیز وجود دارد،و ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی در ۴۰% تا ۴۵% کودکان با سندرم داون همراه با چهار مورد از شایع‌ترین نقایص که عبارتنداز: نقص کانال دهلیزی-بطنی،



شکل ۱-۱۷ بروز تقریبی تریزومی۲۱ در زمان نمونه برداری از پرزهای کوریونی (CVS)(۱۱تا ۱۲ هفتگی) آمنیوسنتز (۱۶ هفتگی) و در زمان زایمان. از نرخ‌های خاص مربوط به سن مادر ۴۷ و ۲۱+ و سایر ناهنجاری‌های سیتوژنتیک تشخیص داده شده در سه ماهه اول بارداری در نمونه بیوپسی پرز کوریون برآورد خطر یک زن برای حاملگی مرتبط با سندروم داون با استفاده از سن و سطح سرمی آلفافتوپروتئین.

جدول ۴-۱۷ میزان بروز سندروم داون مرتبط با سن مادر

سن مادر هنگام زایمان	میزان بروز سندرم داون
۲۰	۱ به ۱۵۰۰
۲۵	۱ به ۱۳۵۰
۳۰	۱ به ۹۰۰
۳۵	۱ به ۴۰۰
۳۶	۱ به ۳۰۰
۳۷	۱ به ۲۵۰
۳۸	۱ به ۲۰۰
۳۹	۱ به ۱۵۰
۴۰	۱ به ۱۰۰
۴۱	۱ به ۸۵
۴۲	۱ به ۶۵
۴۳	۱ به ۵۰
۴۴	۱ به ۴۰
۴۵	۱ به ۳۰

نقایص دیوارهٔ بطنی و مجرای شریانی بدون انسداد، و تترالوژی فالوت مشاهده می‌شوند.

سابقه طبیعی

کودکان مبتلا، طیف گسترده‌ای از توانایی ذهنی با نمره IQ، بین ۷۵-۲۵ نشان می‌دهند. میانگین IQ جوانان در حدود ۴۵-۴۰ است. مهارت‌های اجتماعی آنان نسبتاً خوب بوده و اکثر کودکان شاد و بسیار مهربان هستند. قد بزرگسالان معمولاً در حدود۱۵۰ CM می‌باشد. در صورت فقدان ناهنجاری‌های قلبی شدید که علی‌رغم جراحی مدرن و مراقبت‌های ویژه در ۲۰-۱۵% موارد باعث مرگ زودهنگام می‌شود، میانگین امید به زندگی، ۶۰-۵۰ سال می‌باشد. به طور کلی، حدود ۹۰ درصد از افراد زنده متولد شده با سندرم داون به ۲۰ سالگی می‌رسند اغلب بالغین مبتلا، در مراحل بعدی زندگی، مبتلا به بیماری آلزایمر می‌شوند. که احتمالاً به‌علت اثر دزاژ ژنی (ژن مربوط به پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید که بر روی کروموزوم ۲۱ قرار گرفته است) می‌باشد. این ژن در برخی از موارد خانوادگی بیماری آلزایمر دخیل می‌باشد.

یافته‌های کروموزومی

فهرست یافته‌های کروموزومی در جدول ۵-۱۷ آورده شده است. در موارد ناشی از تریزومی ۲۱، کروموزوم اضافی در بیش از ۹۰% موارد، دارای منشاء مادری است و بررسی‌های DNA نشان داده که این اتفاق معمولاً در نتیجه عدم تفکیک صحیح کروموزوم‌ها در میوز I مادری بوجود می‌آید.

جابه‌جایی‌های رابرت سونین مسئول ۴% از همه ی موارد را شامل می‌شود که به طور تقریبی در یک سوم آن، یکی از والدین حامل این جابه‌جایی هستند. کودکان مبتلا موزائیسم اغلب با شدت کمتری نسبت به کودکانی که دچار سندرم داون کامل هستند، آسیب می‌بینند.

براساس مطالعهٔ کودکانی که دچار تریزومی جزئی در نواحی متفاوتی از کروموزوم ۲۱ بودند، تلاش‌هایی در جهت ارتباط دادن ویژگی‌های بالینی متفاوت در سندرم داون با نواحی خاصی از کروموزوم ۲۱، صورت گرفته است. وجود یک ناحیهٔ بحرانی در انتهای دیستال بازوی بلند (۲۱q۲۲) تأیید شده است. زیرا کودکان با تریزومی فقط در این ناحیه معمولاً دارای علایم چهره‌ای معمولی سندرم داون هستند. کروموزوم ۲۱ یک کروموزوم "فقیر از ژن" می‌باشد که دارای نسبت بالای توالی AT به GC است. در حال حاضر تنها ارتباط شناخته شدهٔ منطقی ژنوتیپ-فنوتیپ، در تریزومی ۲۱، میزان بروز بالای آلزایمر (دو ژن APP) می‌باشد.

خطر بازگشت (عود مجدد)

خطر عود مجدد برای تریزومی ۲۱ کامل، مرتبط به سن مادرمتغیربوده و با این حقیقت که تریزومی قبلاً رخ داده باشد (تقریباً ۱%) ارتباط دارد. خطر عود مجدد ترکیبی معمولاً ۱ در ۱۰۰ الی ۱ در ۲۰۰ می‌باشد. در موارد وقوع جابه‌جایی، اگر

کادر ۱-۱۷ یافته‌های رایج در سندرم داون

دوره نوزادی

هیپوتونی، خواب آلودگی، پوست اضافی وابسته به پشت گردن

جمجمه- صورت

براکی سفالی، چین‌های اپیکانتیک، زبان بیرون زده، گوش‌های کوچک، شکاف پلکی رو به بالا

اندام

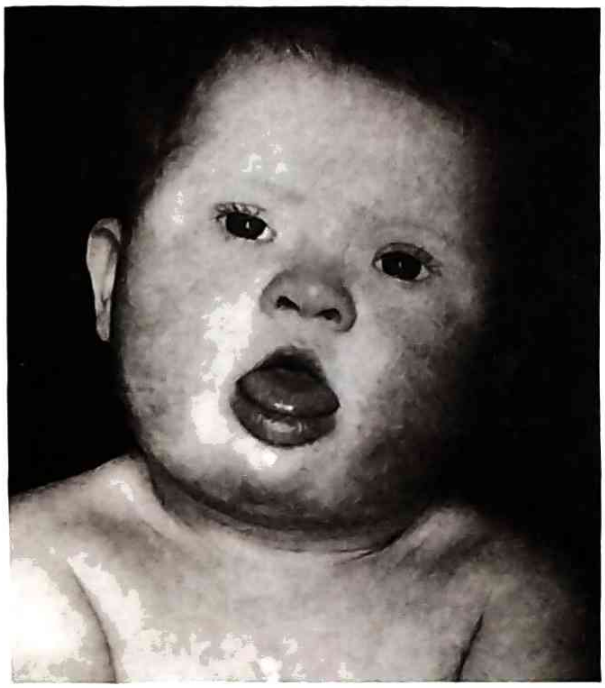
چین تک کف دست، استخوان وسط کوچک انگشت پنجم، فاصله زیاد بین انگشتان اول و دوم پا

قلبی

نقص‌های دیواره دهلیزی و بطنی، کانال مشترک دهلیزی بطنی، مجرای شریانی باز

سایر علائم

آترزی (انسداد) مقعد، آترزی (انسداد) دوازدهه، بیماری هیرشپرونگ، کوتاهی قد، لوچی (چپ چشم بودن)



شکل ۲-۱۷ یک کودک با سندرم داون

هیچ یک از والدین حامل نباشند، درصدهای مشابهی اعمال می‌شود. خطر عود یا بازگشت در موارد جابه‌جایی خانوادگی از حدود ۳-۱% در مردان ناقل و ۱۵-۱۰% برای حاملان مؤنث (به استثنای حاملان بسیار نادر جابه جایی ۲۱q ۲۱q که خطر عود مجدد یا بازگشت آن‌ها ۱۰۰% است.)

تشخیص پیش از تولد، را می‌توان بر اساس آنالیز پرزهای کوریونی یا سلول‌های آمنیوتیک کشت شدهٔ انجام داد. برنامه‌های غربال‌گری پیش از تولد بر اساس آزمایشات اصطلاحا سه‌گانه یا چهارگانه سرم مادری در هفته شانزدهم بارداری مطرح شده اند.

شکل ۳-۱۷ نمای نزدیک چشم‌ها و پل بینی کودک با سندرم داون که شکاف پلکی با شیب رو به بالا، لکه‌های براشفیلد و چین‌های دو طرفه اپیکانتیک را مشخص می‌کند.

سندرم پاتو Patau (تریزومی ۱۳) و سندرم ادوارد Edward (تریزومی ۱۸)

این بیماری‌های بسیار شدید نخستین بار در سال ۱۹۶۰ توصیف شدند، بسیاری از علائم این دو بیماری با هم مشترک می‌باشد (شکل‌های ۵-۱۷ و ۶-۱۷). میزان بروز سندرم ادوارد تقریباً ۱ در ۶۰۰۰ بوده و فراوانی سندرم پاتو دو یا سه برابر کمتر است، و پیش‌آگهی بسیار ضعیفی دارند و اکثر نوزادان طی نخستین روزها یا هفته‌های زندگیشان میمیرند، اگرچه که اکثر موارد درحال حاضر پیش از تولد و باعقب ماندگی رشد درون رحمی و برخی از ویژگی‌های غیرطبیعی اولتراسوند جنین تشخیص داده می‌شوند که اغلب به خاتمه‌ی بارداری منتهی می‌گردند. در موارد غیرمعمول که دارای حیات طولانی‌تری

شکل ۴-۱۷ دست‌های فرد بالغ مبتلا به سندرم داون. به چین منفرد در کف دست چپ و انگشتان پنجم منحنی کوتاه دو طرفه (کلینو داکتیلی) clinodactyly توجه کنید.

جدول ۵-۱۷ ناهنجاری‌های کروموزومی در سندرم داون

ناهنجاری	فراوانی
تریزومی	۹۵
جابه جایی	۴
موزائیسم	۱

پس از تولد باشند مشـــکلات شدیدیادگیری (ID) ایجاد می‌شود. ناهنجاری‌های قلبی حداقل در ۹۰% موارد رخ می‌دهد. خصوصیات چهره‌ای در تریزومی ۱۳ مشخص بوده و غالباً با شکاف مشخص می‌شـــود و نوزادان مبتلا اغلـــب دارای نواقص جمجمه‌ای، فتق ناف (اگزومفالوس) و پلی داکتیلـــی پس محوری (Post- axial) می‌باشند. تریزومی ۱۸ با رشد ضعیف، میکروسفالی، میکروگانتیا، دست‌های گره خورده یا مشت شده و پاچنبری مشخص می‌شود.

معمولاً آنالیز کروموزومی، تریزومی‌های واضحی رانشـــان می‌دهد.شـــیوع هـــر دوی این اختـــلالات با افزایش ســـن مادر بیشتر می‌شودو کروموزوم اضافی آنهامنشاء مادری دارند (جدول ۴-۳). تقریباً ۱۰% موارد، ناشـــی از موزائیسم یا بازآرایی نامتعادل به‌خصوص جابه‌جایی رابرتسونی در سندرم پاتائو ایجاد می‌شود.

شـــکل ۵-۱۷ نمای صورت کودک مبتلا به تریزومی ۱۳ که شـــکاف و دست‌های گره خورده یا مشت کرده کام ولب دوطرفه شدید و بینی پهن معمولی را نشان می‌دهد

تریپلوئیدی

تریپلوئیـــدی Triploidy (XXX,۶۹ ,XXY,۶۹ ,XYY,۶۹) یک یافته نســـبتاً رایج در مواد کشت شـــده از سقط‌های خود به خودی می‌باشـــد، اما به‌ندرت در یک نوزاد زنده مشاهده می‌گردد. چنین کودکی تقریباً همیشـــه دارای کاهش شـــدید رشـــد درون رحمی با حفظ رشـــد نسبی سر با هزینه یک تنه کوچک و باریک نشان می‌دهد. سین داکتیلی یک یافته شایع بین انگشتان سوم و چهارم دست و/ یا انگشتان دوم و سوم پا می‌باشد. در مواردی که تریپلوئیدی به‌علت مضاعف بودن کروموزوم‌های به ارث رســـیده پدری باشد،معمولا ســـقط در اوایل تا اواسط بارداری رخ می‌دهد که همراه با تغییرات نسبی هیداتیدی فرم در جفت است. مواردی که به‌علت مضاعف بودن کروموزوم‌های مادری باشد،برای مدت بیشتری زنده مانده اما به‌ندرت پس از اوایل دورهٔ نوزادی اولیه به حیات خود ادامه می‌دهند.

شکل ۶-۱۷ نوزاد مبتلا به تریزومی ۱۸. استخوان پس سر برجسته

هایپوملانوز ایتو

چندین کودک با حالت موزائیکـــی دیپلوئیدی-تریپلوئیدی شناسایی شـــده‌اند. این افراد می‌توانند علائم بالینی مشاهده شده درتریپلوئیدی کامل، اما به‌صورت ملایم‌تر رانشـــان دهند. شکل

شکل ۷-۱۷ الگوی موزاییک رنگدانه پوست روی بازوی یک کودک با هیپوملانوز ایتو. هیپو ملانوز همراه با موزاییسم برای تریزومی ۷ و " موزائیسم کاذب " در آمنیوسنتز مشخص می‌شود. با اجازه J Med 784?78330;Genet 1993

دیگری از این بیمـــاری به نام هیپوملانوز ایتو (Hypomelanosis of Ito) شناخته می‌شود. در این اختلال نادر، پوست دارای الگوی متناوبی از رگه‌های معمولا رنگدانه دار (پیگمانته) و رگه‌های فاقد رنگدانه (دِپیگمانته) می‌باشـــد. رگه‌های فاقـــد رنگدانه با خطوط تکاملی جنینی پوســـت با نام خطوط بلاشکو (Blaschko's line) مطابقت دارد (شـــکل ۷-۱۷). اکثر کودکان مبتلا به هایپوملانوز ایتو دارای مشـــکلات یادگیری متوسط و تشنج هستند که درمان آن‌ها بســـیار مشکل است. شواهد افزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد این علائم بالینی یک پاســـخ جنینـــی غیراختصاصی، به موزائیسم ســـلول یا بافت است.الگوی مشـــابهی از رنگدانه‌های پوســـتی، گاهی در زنان مبتلا به یکی از اختلالات غالب وابسته بـــه X (XL) نادر کـــه پوســـت را درگیر می‌کندماننـــد اینکانتی ننتاپیگمنتی) (Incontinentia Pigmenti، مشاهده می‌شود. (شکل ۱۸-۶ را ملاحظـــه کنید). چنین زنانی به‌عنـــوان افراد موزائیک، هستند زیرا برخی از سلول‌های آنها ژن‌های طبیعی و برخی دیگر، تنها آلل جهش‌یافته را بیان می‌کنند.

اختلالات کروموزوم‌های جنسی

سندرم کلاین‌فلتر Klinfelter (47, XXY)

این ســـندرم بـــرای اولین بار در ســـال ۱۹۴۲ ازنطر بالینی توصیف شد، این بیماری نسبتاً شایع، دارای بروز ۱ در ۱۰۰۰ تولد مرد زنده در ســـال ۱۹۵۹ نشـــان داده شد که علت آن وجود یک کروموزوم X اضافی است.

ویژگی‌های بالینی

در دوران کودکی ممکن اســـت اختلالات حرکتی و وجود مشکلات خفیف یادگیری، به‌ویژه در ارتباط بامهارت‌های کلامی مشاهده شود. میزان ضریب هوشـــی کلی(IQ) کلامی این افراد حدود ۲۰-۱۰ درجه نســـبت به خواهران یا برادران غیرمبتلا و یا افراد گروه کنترل، کمتر می‌باشد و درکودکان می‌توان رفتارهای خودوسواسی (self-obsessed) را مشاهده کرد. افراد بالغ قدکمی بلندتر ازحد متوسط با اندام‌های تحتانی بلند دارند. تقریبا در ۳۰%، ژینکوماستی شدید (بزرگ شدن پســـتان‌ها) نشان داده می‌شود. همه‌ی آنها در نتیجه ی آزواســـپرمی نابارورند و دارای بیضه‌های نرم و کوچک هســـتند. باروری برای تعداد کمی از مردان مبتلابا استفاده از تکنیک‌های آسپیراسیون اسپرم از بیضه و تزریق اسپرم درون سیتوپلاسمی (intracytoplasmic sperm injection)(ISCI) حاصل شده است. در بزرگسالی افزایش میزان بروز زخم پا، پوکی استخوان و سرطان پستان مشاهده می‌شود. درمان با تستوسترون پس از بلوغ، برای توســـعه صفات ثانویهٔ جنســـی و پیشـــگیری طولانی مدت از پوکی استخوان، مفید می‌باشد.

یافته‌های کروموزومی

معمـــولاً کاریوتایپ، یـــک کروموزوم X اضافی را نشـــان می‌دهد. مطالعات مولکولی نشـــان داده اســـت که احتمال توارث این بیماری از پدر یا مادر یکســـان می‌باشد. موارد ناشی از مادر با افزایش سن مادر در ارتباط است. تعدادکمی از موارد، موزائیسم را نشان می‌دهند (به عنوان مثال 47,XXY/46,XY). به‌ندرت مردی با بیش از دو کرومـــوزوم X یعنی 48,XXXY و یا 49,XXXXY یافت می‌شـــود. این افرادمعمولا دارای عقب‌ماندگی بسیار شدید هستند و همچنین خصوصیات فیزیکی مردان کلاین‌فلتر را اغلب

شکل ۸-۱۷ اسکن اولترا سونوگرافی در هفته ۱۸ بارداری که هیدروپس فتالیس را نشان می‌دهد. به هاله مایع اطراف جنین توجه کنید.

با درجهٔ شدیدتری بروز می‌دهند.

سندرم ترنر (Turner Syndrome) (45,X)

این بیماری برای نخستین بار در سال ۱۹۳۸ ازلحاظ بالینی توصیف شد. فقدان جسم بار (Barrbody) (مطابق با وجود تنها یک عدد کروموزوم X، در سال ۱۹۵۴ مشخص شد و تأیید سیتوژنتیک آن در سال ۱۹۵۹ انجام شد، اگرچه در بارداری و سقط‌های خودبه‌خودی شایع می‌باشد. (جدول ۱-۱۷ را ملاحظه کنید)، میزان بروز بیماری در نوزادان مؤنث زنده متولد شده، پایین و در حدود ۱:۵۰۰۰ تا ۱:۱۰۰۰۰ می‌باشد.

علائم بالینی

در هر زمان از لقاح تا بزرگسالی علائم می‌تواند نشان داده شود. به طور افزاینده سندرم ترنر در طول سه ماههٔ دوم از طریق اولتراسونوگرافی معمول تشخیص داده می‌شود. که عدم عمومی (هیدروپس) و یا تورم موضعی در گردن (کیست نوکال یا ناحیهٔ ضخیم شدهٔلایه پشت گردن) را نشان می‌دهد (شکل ۸-۱۷). بسیاری از نوزادان مبتلا به سندرم ترنر در هنگام تولد کاملاً طبیعی به‌نظر می‌رسند؛ سایر موارد،بقایای ادم درون رحمی را به‌همراه اندام‌های باد کرده (شکل ۹-۱۷) و گردن پردهٔدار نشان می‌دهند. یافته‌های دیگر ممکن است شامل خط رویش مو به‌سمت پایین، افزایش زاویهٔ آرنج ها، کوتاه بودن استخوان چهارم دست، فاصلهٔ زیاد نوک پستان‌ها و تنگی آئورت که تقریبا در ۱۵ % موارد وجود دارد.

ضریب هوشی در افراد مبتلا به سندرم ترنر در محدوده

شکل ۹-۱۷ پای یک نوزاد مبتلا به سندرم ترنر نشان دهنده ادم و ناخن‌های کوچک

طبیعی است. با این حال مطالعات، برخی تفاوت‌ها را در شناخت‌های اجتماعی و مهارت‌های عملکردی در مراتب بالاتر، بر این اساس که کروموزوم X آن‌ها دارای منشاء پدری یا مادری باشد، نشان می‌دهد. کسانی که X پدری را داشتند نمره‌ی بهتری به دست آوردندکه از این طریق می‌توان وجود لوکوسی برای شناخت‌های اجتماعی بر روی کروموزم X را تعیین کرد. اگر درچنین لوکوسی X مادری بیان نشود، می‌تواند حداقل قسمتی از توصیف‌های مربوط به مشکلات مازاد برای مهارت‌های گفتاری و اجتماعی مشاهده شده در مردان ۴۶, XY را فراهم نماید زیرا X آنان همیشه دارای منشا مادری می‌باشد.

دو مشکل اصلی پزشکی، کوتاهی قد و نارسایی تخمدان است. کوتاهی قد در اواسط کودکی آشکار می‌شودو بدون درمان با هورمون رشد،میانگین قد بالغین ۱۴۵ سانتی‌متراست. این امر حداقل تا حدی به علت عدم کفایت هاپلوئیدی برای ژن SHOX می‌باشد که در ناحیه‌ی شبه اتوزومی (آتوزوم کاذب) (pseudoautosomal region) واقع شده است. نارسایی تخمدان طی نیمه‌ی دوم زندگی درون رحمی آغاز شده و تقریباً همیشه

منجر به آمنوره (amenorrhea) اولیه و ناباروری می‌شـــود. درمان جایگزینی استروژن باید در دوره نوجوانی برای ایجاد ویژگی‌های ثانویه جنسی و پیشـــگیری طولانی مدت از پوکی استخوان آغاز گردد. لقاح خـــارج رحمی با اســـتفاده از اهداکننده‌های تخمک، احتمال حاملگی را برای زنان مبتلا به سندرم ترنر فراهم می‌کند.

یافته‌های کروموزومی

این موارد در جدول ۶-۱۷ خلاصه شده‌اند. شایع‌ترین یافته X,۴۵ می‌باشـــد که در ۸۰% موارد به علت از دست دادن (حذف) یک کروموزوم جنسی (X یا Y) در میوز پدری می‌باشد. در بخش قابـــل توجهی از موارد، حالت موزائیســـم کروموزومی وجود دارد وکسانی که دارای رده ســـلولی طبیعی (XX,۴۶) هستند، شانس بـــاروری دارند. برخـــی از مواردِ دارای رده‌ی ســـلولی XY,۴۶ از نظر فنوتیپی مرد هســـتند و تمامیِ افرادی که دارای برخی ازمواد کروموزومی Y در رده دوم ســـلولی خودهستند، باید برای تحلیل گنادیِ، مورد بررسی قرار گیرند. زیرا گاهی گنادهای مذکر درون سلولی بدخیم شده و با جراحی برداشته می‌شوند.

زنان XXX

براساس بررسی تولدها، تقریباً ۰/۱% از همه ی زنان دارای کاریوتایپ XXX,۴۷ هستند. این زنان معمولاً فاقدناهنجاری‌های فیزیکی آشکار می‌باشند (هرچند که دورِ سر معمولاً در صدک‌های پایین اســـت)، اما می‌تواننـــد کاهش متوســـطی را بین ۲۰-۱۰ درجه،درمهارت‌های فکری و گاهـــی رفتارهای کاملا مخالف را از خود بروز دهند. البته این مورد به‌ندرت شـــدید است که نیازمند بـــه آموزش خاص باشند. بـــراساس مطالعات صورت گرفته منشاء کروموزوم X اضافی، در ۹۵% موارد، مادری می‌باشد و معمولاً از بروز خطا در میوز I ناشی می‌شود. بالغین به‌طور معمول بارور بوده و دارای فرزندانی با کاریوتایپ طبیعی می‌باشند.

هماننـــد مردانی با بیش از دو کرومـــوزوم X، زنانی نیز که حاوی بیش از سه کروموزوم می‌باشند، مشکلاتِ شدید یادگیری را بروز می‌دهند. شـــدت این مشـــکلات به طور مستقیم با تعداد کروموزوم X ارتباط دارد.

فنوتیپ *46, Xr (X)*

کاریوتایـــپ 46, Xr(X) (یک کروموزوم x حلقوی) دربرخی از زنان با ویژگی‌های بارز ســـندرم ترنر یافت می‌شـــود. این مورد (رینـــگ x) فاقد توالی‌هـــای کروموزوم X حلقوی می‌باشـــد که در حالـــت طبیعی، غیرفعال نشـــده و برای یـــک فنوتیپ طبیعی

جدول ۶-۱۷ یافته‌های کروموزومی در سندرم ترنر

کاریوتایپ	فراوانی
منوزومی (45,X)	۵۰
موزائیسم (مثل 45 XX, 46/ X)	۲۰
ایزوکروموزوم 46 X,i(Xq)	۱۵
حلقوی 46,X,r(X)	۵
حذف 46,X,del(Xp)	۵
موارد دیگر	۵

موردنیازهستند. جالب است که چند زن 46, Xr(X) ناهنجاری‌های مادرزادی داشته و اختلالات یادگیری بروز می‌دهند. در این زنان نشان داده شده که XIST بر روی X حلقوی بیان نمی‌شود بنابراین فنوتیپ نســـبتا شدید آن‌ها احتمالاً ناشـــی از دیزومی عملکردی برای ژن‌های موجود در کروموزوم X حلقوی ان هامی باشد.

مردان XYY

این حالت در بررســـی‌های نوزادان، دارای میزان بروز حدود ۱:۱۰۰۰ در مردان می‌باشـــد، اما در ۳-۲% از مردانی که به‌علت مشـــکلات یادگیری و یا رفتارهای مجرمانه ی ضداجتماعی، به موسســـات قضایی مراجعه می‌کنند، مشاهده می‌شود. با این حال، تأکید روی این نکته ضروری است که اکثر مردان XYY,۴۷ فاقد مشکلات یادگیری و یا سابقهٔ جنایی می‌باشند گرچه می‌توانند عدم بلوغ عاطفی و رفتارهای تکانشـــی را از خود نشان می‌دهند. باروری این مردان طبیعی است.

ظاهـــر فیزیکی آنها طبیعـــی بوده و قد معمـــولاً بلندتر از میانگین می‌باشـــد. به طور خفیفی هـــوش این افراد ضعیف بوده و IQ کلی (نمره ضریب هوشـــی)، ۲۰-۱۰ درجه کمتر از زیرگروه کنترل می‌باشـــد. کروموزوم Y اضافی باید یـــا درنتیجه ی عدم تفکیک صحیح کروموزومی (nondisjunction) در میوز II پدری و یـــا به عنوان یک رویداد پس از لقـــاح، (Post-zygotic) بوجود آمده باشد.

سندرم X شکننده (Fragile X syndrome)

سندرم x شـــکننده (FXS)که بیشتر می‌تواند به عنوان یک بیماری تک‌ژنی طبقه بندی شـــود تا یـــک اختلال کروموزومی، ویژگی‌هـــای منحصربه‌فـــردی دارد که یکی ازشـــایع‌ترین علت توارثیِ ناتوانی یادگیری بوده و نخســـتین اختلالی اســـت که در آن جهش دینامیک یا پویا (گســـترش تکراری سه تایی) در سال

شکل ۱۰-۱۷ (الف) یک خانواده مبتلا به سندرم شکننده. دو خواهر، هر دو ناقل یک جهش کوچک FRAXA که از پدرشان به ارث رسیده، هستند که پسران مبتلا با درجات مختلف اختلالات یادگیری دارند. (ب) یک پسر جوان با ویژگی‌های چهره‌ای سندرم X شکننده، که صورت کشیده، گوش‌های بلند، و سر کمی بزرگ رانشان می‌دهد.

۱۹۹۱ شناسایی شد. این بیماری تقریباً ۱:۵۰۰۰مرد را مبتلا کرده و موجب مشکلات یادگیری در ۴% تا ۸% از کل مردان می‌باشد. بنابراین این بیماری به خوبی با محتوای بیماری‌های ذکرشده در فصل ۱۶ مطابقت دارد. مارتین و بِل در دهۀ ۱۹۴۰ پیش از دوره کروموزوم، این بیماری را توصیف کرده‌اند و از این رو این بیماری به سندرم مارتین-بل نیز معروف می‌باشد. برای اولین بار در سال ۱۹۶۹ ناهنجاری کروموزومی آن توصیف شد اما اهمیت آن تا سال ۱۹۹۷ به‌طور کامل مشخص نشد.

جنبه‌های بالینی

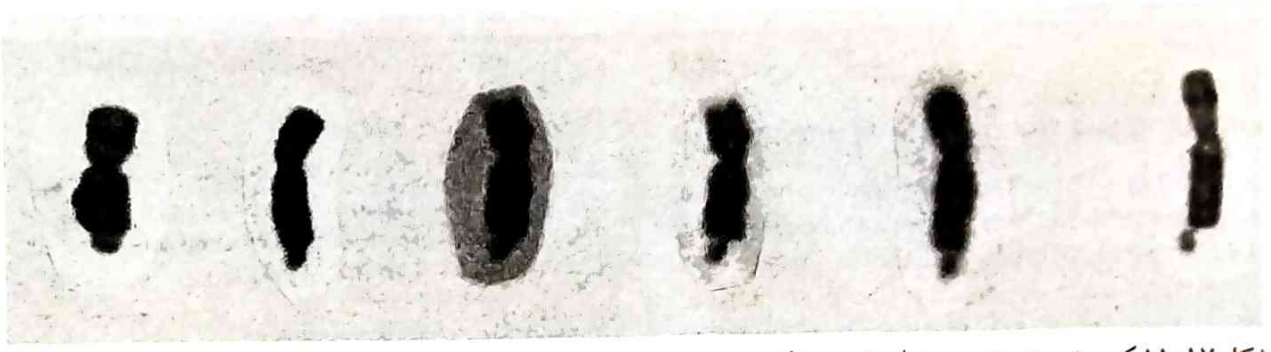
پسران بزرگتر و مردان بالغ معمولا دارای چهرۀای قابل تشخیص با پیشانی بلند، گوش‌های بزرگ، صورت بلند و فک برجسته هستند (شکل ۱۰-۱۷ الف و ب). اکثر مردان، پس از بلوغ دارای بیضه‌های بزرگ (Macroorchidism) ماکروارکیدیسم می باشند. همچنین ممکن است شواهدی در ضعف بافت پیوندی، مفاصل با انعطاف‌پذیری زیاد، علائم کشیدگی روی پوست(فرورفتگی)، افتادگی (پرولاپس) دریچۀ میترال Mitral valve prolapse) (وجود داشته باشد. مشکلات یادگیری، از متوسط تا شدید است و بسیاری از آن‌ها ویژگی‌های اوتیسم و یارفتار بیش‌فعالی را از خود بروز می‌دهد. نحوۀ صحبت کردن بریده بریده و تکراری است. حاملان مؤنث برخی از صفات چهره‌ای را نشان می‌دهند و تقریباً ۵۰% از زنان با جهش کامل، دارای ناتوانی‌های یادگیری خفیف تا متوسط هستند.

کروموزوم X شکننده

نام این سندرم از ظاهر کروموزوم X اخذ شده است که دارای جایگاه شکننده در نزدیکی تلومر در انتهای بازوی بلند در Xq۲۷,۳ (شکل ۱۱-۱۷) می‌باشد.یک جایگاه شکننده،یک شکاف فاقد رنگ‌پذیری است که معمولاً هر دو کروماتید را در نقطه‌ای که کروموزوم مستعد به شکستگی می‌باشد، درگیر می‌سازد.شناسایی جایگاه شکننده بوسیله استفاده از تکنیک کشت اختصاصی مانند تخلیه تیمیدین یا فولات از محیط کشت انجام می‌پذیرد که می‌تواند منجر به تشخیص جایگاه شکننده تا ۵۰% از سلول‌های مردان مبتلا شود. شناسایی جایگاه شکننده در ناقلین مؤنث توسط سیتوژنتیک بسیار مشکل‌تر می‌باشد، اگرچه وضعیت حامل بودن با نتیجۀ مثبت تایید می‌شود اما عدم وجود جایگاه شکننده، زن را از حامل بودن مستثنی نمی‌کند. و البته در حال حاضر تشخیص با انالیز DNA بسیارآسان‌تر شده است.

نقص مولکولی

لکوس X شکننده شناخته شده به‌عنوان FRAXA می‌باشد. جهش بیماری زا شامل افزایش اندازۀ یک ناحیه در ۵' ترجمه نشده‌ی ژنِ FMR-1 است. این ناحیه حاوی توالی تکراری ۳



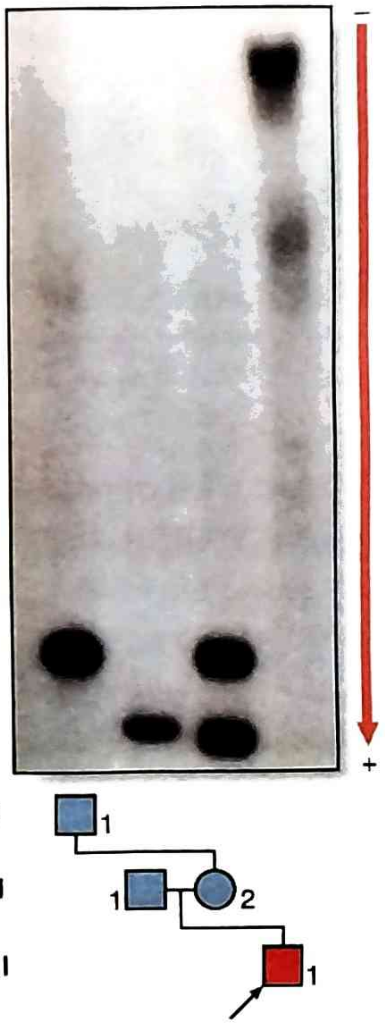
شکل ۱۷-۱۱ کروموزوم x چندین مرد با سندرم x شکننده

نوکلئوتیدی بلند CGG با محدوده طبیعی بین ۵ تا ۴۴ کپی است. که این توالی‌ها به صورت پایدار به ارث می‌رسند. بااین حال افزایش کمی بین ۲۰۰-۵۵ تکرار، موجب ناپایداری این توالی تکراری شده، حالتی که تحت عنوان پیش‌جهش (Permutation) شناخته می‌شود. الل‌های بین ۴۵تا۵۴ تکرار به‌عنوان حدواسط (intermediate) نامیده می‌شود.

مردی که ناقل یک پیش‌جهش است با نام «مرد انتقال دهندهٔ طبیعی» خوانده می‌شود. اگرچه ناقلین پیش جهش در معرض خطر افزاینده‌ای برای بیماری عصبی با بروز دیررس به‌نام سندرم لرزش/آتاکسی X شکننده (FXTAS) هستند. تقریبا نیمی از ناقلان پیش جهش در ۷۰ سالگی تحت تاثیر قرار می‌گیرند تمام دختران این مرد،پیش جهش را به ارث می‌برند و دارای ضریب هوشی طبیعی هستند. ولی آن‌ها همچنین در سال‌های بعد در معرض خطراندکی برای ابتلا به FXTAS می‌باشند. هنگامی که این دختران دارای فرزند پسر باشند، خطر زیادی وجود دارد که پیش جهش طی میوز، افزایش بیشتری در اندازه پیدا کند و اگر این توالی اندازهٔ به بیش از ۲۰۰ تکرار CGG برسد، تبدیل به جهش کامل می‌شود.

سومین اختلال 1FMR بعد از FXS وFXTAS نارسایی تخمدان اولیه FMR1 می‌باشد، که نوعی هیپوگنادیسم هایپرگنادوتروپیک است که قبل از ۴۰ سالگی رخ می‌دهد وتقریبا ۲۰% از زنانی که حامل پیش جهش هستنددر مقایسه با ۱% از زنان جمعیت عمومی مبتلا می‌شوند.

جهش کامل علاوه بر طول میوز زنان، در تقسیمات میتوزی سوماتیک نیز ناپایدار است، در نتیجه، در ژل الکتروفورز یک مرد مبتلا،، یک اسمیر DNA، با طیف وسیعی از آلل‌ها در اندازه‌های متفاوت در عوض یک نوار منفرد مشاهده می‌شود (شکل ۱۲-۱۷). توجه داشته باشید که آلل طبیعی و پیش جهش را می‌توان توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) شناسایی کرد در حالی



شکل ۱۲-۱۷ ساترن بلات از DNA یک خانواده که گسترش تکرار سه گانه CGG را نشان می‌دهد که از یک مرد منتقل کننده طبیعی به دختر حامل اجباری او، و سپس از طریق دختر به فرزند پسر مبتلا به ناتوانایی‌های یادگیریX شکننده منتقل می‌شود.

که برای تعیین جهش‌های کامل، ساترن بلات ضروری می‌باشد زیرا گسترش طولانی CGG رااغلب نمی‌توان با PCR تکثیر نمود. در سطح مولکولی، یک جهش کامل، رونویسی ژن FMR-1 را توسط هایپرمتیلاسیون، سرکوب می‌کند و این اتفاق به نوبهٔ خود مسئول مشخصات بالینی مشاهده شده در مردان و برخی از زنان

جدول ۷-۱۷ سندرم X شکننده: همبستگی فنوتیپ ژنوتیپ

تعداد تکرارهای سه تایی	جایگاه شکننده	میزان هوش (محدوده طبیعی ۵ تا۴۴)
مردها		
۵۴-۴۵_ (آلل‌های حدواسط)	خیر	طبیعی (مرد منتقل کننده طبیعی)
۲۰۰-۵۵_ (پیش جهش)	بله (در ۵۰ درصد سلول ها)	ناتوانی ذهنی متوسط تا شدید (ID)
۲۰۰۰-۲۰۰_ (جهش کامل)		
زن ها		
۵۴-۴۵_ (آلل‌های حدواسط)	خیر	طبیعی
۲۰۰-۵۵_ (پیش جهش)	بله (معمولاً ۱۰ درصد سلول ها)	۵۰% طبیعی، ۵۰ %ناتوانی یادگیری خفیف
۲۰۰۰-۲۰۰_ (جهش کامل)		

با گسترش تکرارهای زیاد می‌باشد (جدول ۷-۱۷). ژن FMR-1 حاوی ۱۷ اگزون است و پروتئین سیتوپلاسمی را کد می‌کندو نقش حیاتی در توسعه و عملکرد نورون‌های مغزی دارد. پروتئین FMR-1 را می‌توان توسط آنتی بادی‌های مونوکلونال اختصاصی در خون شناسایی کرد.

جایگاه شکنندهٔ دیگری در مجاورت FRAXA در Xq۲۸ با نام FRAXE شناسایی شده است. جهش‌های افزایشی در FRAXE شامل تکرارهای سه‌تایی CGG بوده اما با فراوانی کمتری از جهش‌های FRAXA رخ می‌دهد. برخی از مردان مبتلا به این جهش‌ها دارای مشکلات خفیف یادگیری هستند، در حالی‌که برخی دیگر با همان شدت ابتلای مردان دارای جهش FRAXA، تحت تاثیر قرار می‌گیرند. FRAXE ممکن است از جنبه سیتوژنتیکی به عنوان یک جایگاه شکننده شناخته شود، ولی آزمایش PCR، متفاوت است. سومین جایگاه شکنندهٔ در مجاورت FRAXA و FRAXE بانام FRAXF شناسایی شده است. به‌نظر نمی‌رسد که این جایگاه باعث ناهنجاری بالینی گردد.

مشاورهٔ ژنتیک و سندرم X شکننده

سندرم X شکننده علت رایج ناتوانی یادگیری، یک مشکل عمده در مشاوره به‌وجود می‌آورد. نوع وراثت بیماری، به‌صورت وابسته به جنس نامعمول یا تغییریافته درنظر گرفته می‌شود. همه دخترانِ یک مرد سالم انتقال‌دهنده، ناقل پیش جهش خواهند بود. فرزندان پسر آن دختران در معرض خطر به ارث بردن پیش جهش و یا جهش کامل هستند. میزان خطر بستگی به اندازه پیش جهش در مادر دارد، جهش‌های بیشتر از ۱۰۰ تکرار CGG تقریبا افزایش ثابتی داشته و به جهش کامل تبدیل می‌شوند.

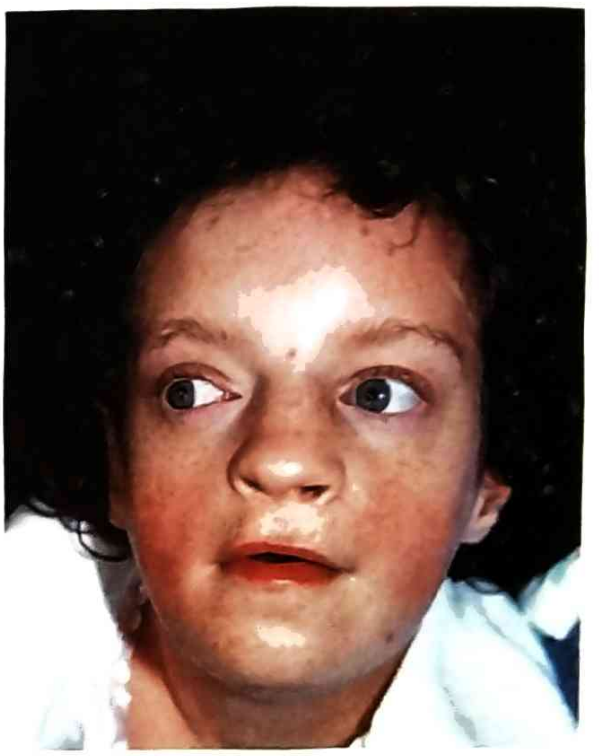
برای زنی که حامل جهش کامل است، ۵۰% احتمال دارد که هریک از پسران او به سندرم کامل مبتلا شوند و هریک از دختران او نیز، جهش کامل را به ارث می‌برند. از آنجا که تقریباً ۵۰% زنان حاوی جهش کامل، مشکلات خفیف یادگیری را بروز می‌دهند، خطر اینکه یک زن حامل جهش کامل، دارای دختری با مشکلات یادگیری باشد برابر است با ۱/۲ x ۱/۲ یعنی ۱/۴. تشخیص پیش از تولد براساس آنالیز DNAی پرزهای کریونی، قابل انجام است. اگرچه در مورد جنین دختری که دارای جهشی کامل می‌باشد، نمی‌توان فنوتیپ او را به طور دقیق پیش‌بینی کرد.

سندرم‌های حذف کروموزومی «کلاسیک»

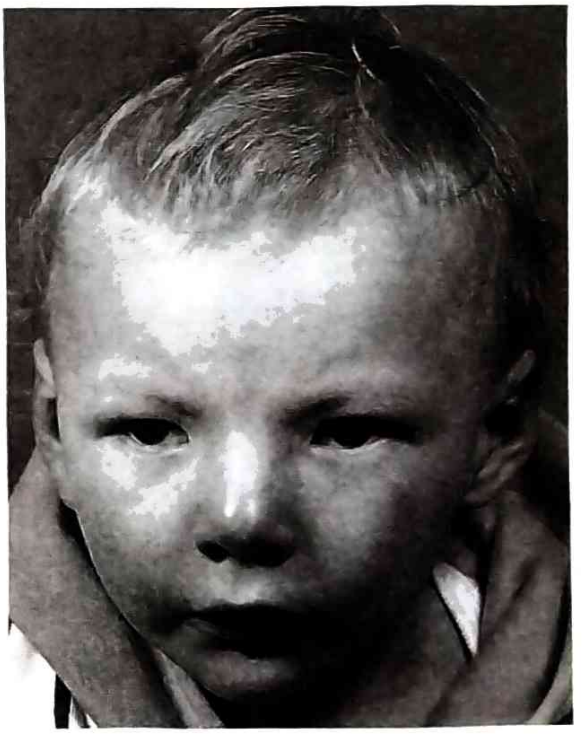
سندرم‌های حذف ۴p و ۵p

حذف‌های میکروسکوپی قابل مشاهده در قسمت‌های انتهایی کروموزوم‌های ۴ و ۵ به ترتیب باعث سندرم‌های ولف-هیرش‌هورن (wolf Hirschhorn) (۴p)-) (شکل ۱۳-۱۷) و فریاد گربه ((cri du chat (۵p)- (شکل ۱۴-۱۷) می‌شود. در هر دو ناهنجاری، مشکلات شدید یادگیری معمول است واغلب با نقص در رشد، همراه می‌باشند.با این حال شدت بیان متغیر به ویژه در سندرم ولف-هیرش هورن دیده می‌شود که هیچ ارتباط روشنی بین فنوتیپ و حذف دقیق ماده کروموزومی وجود ندارد.

نام سندرم فریاد گربه ازصدای مشخص گربه مانند گریه نوزادان مبتلا است گرفته شده که به‌علت تکامل ناقص حنجره در آنها می‌باشد. هر دو بیماری نادر بوده و دارای بروز تقریبی ۱:۵۰۰۰۰ تولد می‌باشند. همه ی موارد، دارای حذف‌های کروموزومی قابل رؤیت از لحاظ سیتوژنتیکی نیستند و CMA همه ی آن‌ها را شناسایی می‌کند.



شکل ۱۳-۱۷ کودک مبتلا به سندرم حذف p۴ :سندرم ولف هیرشهورن



شکل ۱۴-۱۷ نمای صورت پسر بچه ۲ ساله مبتلا به سندرم فریاد گربه

تومور ویلمز / WAGR

برخـــی از کودکان مبتلا به نئوپلاســـم جنینی کلیوی نادر، معـــروف به تومـــور ویلمـــز (هایپرنفروما)، دارای فقـــدان عنبیه (aniridia)، ناهنجاری‌های دســـتگاه تناسلی و عقب‌افتادگی رشد و نمو نیزهســـتند. این مجموعه از علائم سندرم WAGR نامیده

شـــکل ۱۵-۱۷ (الف) گسترش متافاز که کروموزوم ۱۱ را نشان می‌دهد (فلش‌های دوتایی). کروموزوم‌هایی که توسط یک فلش نشان داده شده

می‌شـــود. آنالیز CMA در این کودکان اغلب نشـــان دهنده یک حذف بینابینی ۱۱p۱۳ می‌باشـــد (شکل ۱۵-۱۷). ژن‌های حذف شـــده شامل PAX6 بوده که موجب فقدان عنبیه (شکل ۱۶-۱۷) می‌باشد.

فقدان عنبیه به تنهایی باعث آنالیز ژنی هدفمند ژن PAX6 می‌شود و جهش‌های بیماری زاممکن است جهش‌های بی‌معنی، بدمعنی یا جایگاه پیرایش باشـــد.، در موارد نادرممکن اســـت در تلومر PAX6 بدون تاثیر بر چارچوب خواندن حذف جزئی یا کامل ژن رخ دهد.

شکل ۱۶-۱۷ نوزادی با حذف p۱۳ ۱۱ که معاینه معمول نوزادان نشان دهنده ی فقدان عنبیه می‌باشد.

با از بین رفتن ژن WT1 خطر ایجاد تومور ویلمز بین ۵۰% تا ۷۵% است که در ۹۰ % موارد تا۴ سالگی ظاهر می‌شود.

یک حذف بینابینی در بازوی کوتاه دارند. شکلهای ۱۷,۱۱ و ۱۷. ۱۲ را ببینید. FISH (هیبرید سازی فلورسنت درجا) عدم کارایی یک پروب خاص لکوس PAX6 (قرمز) برای هیبرید شدن با کروموزوم شماره ۱۱ دارای حذف که درقسمت A در کودک مبتلا به سندرم WAGR نشان داده شده است پروب سبز به عنوان نشانگری برای سانترومر هر کروموزوم شماره ۱۱ عمل می‌کند.

سندرم‌های آنجلمن و پرادر-ویلی

این دوبیماری در ژنتیک پزشکی به عنوان نمونه‌هایی برای نقش‌گذاری ژنومی (genomic imprinting) دارای جایگاه خاصی هستند کودکان مبتلا به سندرم آنجلمن (شکل ۲۴-۶) دارای خنده‌های نامناسب، تشنج، اختلال در تعادل (آتاکسی) و مشکلات یادگیری شدید هستند. کودکان مبتلا به سندرم پرادر-ویلی (شکل ۲۲-۶) دچار سستی زیاد (هیپوتونی) و تغذیه نامناسب در دوران نوزادی می‌باشند و در سال‌های بعد دچار پرخوری و چاقی و مشکلات خفیف تا متوسط در یادگیری می‌شوند. تعداد زیادی از این کودکان دارای یک ریز حذف در ۱۱q۱۵-۱۳ هستند که اگر حذف در کروموزوم ۱۵ ناشی از پدر باشد، سندرم پرادر-ویلی و در مقابل اگرحذف در همان ناحیه ولی در کروموزوم ۱۵ به ارث رسیده مادری رخ دهد، سندرم آنجلمن به‌وجود می‌آید. مواردبدون حذف نیز وجود دارد و در اغلب موارد، علت آن دیزومی تک‌والدی است. هنگامی که هر دو کروموزوم ۱۵، دارای منشاء پدری باشند، سندرم آنجلمن، و اگر منشاء هر دو کروموزوم ۱۵، مادری باشد، سندرم پرادر-ویلی ایجاد می‌شود. این اثرات با «منشأ والدی» در نشان گذاری توضیح داده می‌شوند (شکل ۲۳-۶ را ملاحظه کنید).

سندرم‌های ژنی مجاور

CMA درحال حاضر پرکاربرد ترین تکنیک برای تشخیص حذف‌های تحت میکروسکوپی یابه عبارتی ریز حذف‌ها مواد ژنومی می‌باشد.

برخی از ریزحذف‌ها، شامل چندین ژن موجود در لوکوس‌های مجاور نزدیک بهم بوده، که به آن، سندرم‌های ژنی مجاور (Contiguous gene syndrome) گویند. به عنوان مثال چندین پسر مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) (Duchenne muscular dystrophy) توصیف شده‌اند که دارای اختلالات وابسته به X دیگری نیز مانند رتینیت پیگمنتوزا (retinitis pigmentosa) و نقص در آنزیم گلیسرول کیناز، بوده‌اند. لوکوس‌های ژنی این اختلالات بسیار نزدیک به لوکوس DMD در جایگاه Xp۲۱ می‌باشد. بسیاری از ریزحذف‌های کروموزومی و شاید بتوان گفت اکثر آنها موجب ایجاد سندرم‌های ژنی به هم پیوسته می‌شوند زیرا عموماً هرچه حذف بزرگ‌تر باشد به احتمال بیشتری افراد مبتلا، مشکلات تکوینی و پزشکی متعددی را خواهند داشت. بسیاری از ریز حذف‌ها موجب سندرم‌های ژنی مجاور می‌شوند. زیرا به طور کلی هرچه حذف بیشتر باشد، احتمال آسیب‌های متعددپزشکی و رشدی در افرادمبتلا بیشتر می‌باشد نمونه‌هایی از سندرم‌های ریزحذفی در جدول ۸-۱۷ ذکر شده اند که اکثرآن‌ها نسبتاً نادر می‌باشند.

حذف *Xp۲۲,۳*

همانطور که درمورد نمونه نادر مرتبط با Xp۲۱ توضیح داده شده است ریزحذف در Xp۲۲,۳، یک سندرم ژنی مجاور کلاسیک است. این لوکوس شامل کوندرودیسپلازی پونکتاتا (Chondrodysplasia punctata) وابسته به x مغلوب (ژن آریل‌سولفاتE (ARSE))، عقب‌ماندگی ذهنی (ژن VCX-A)، ایکتیوز Ichthyosis) ((ژن (STS) برای استروئید سولفاتاز و

جدول ۸-۱۷ سندرم‌های ریز حذف شناخته شده

سندرم	کروموزوم‌ها	ژن‌های کلیدی
حذف p۳۶۱	۱p۳۶	
حذف ۲q۳۷	۲q۳۷	
Wisconsin	q۲۵-۳q۲۴	MBNL1
ولف هیرشهون	۴p	
سندرم فریاد گربه	۵p	
Williams-Beuren (ویلیامز)	۷q۱۱,۲۳	ELN (تنگی آئورت فوق دریچه‌ای) خصوصیات عصبی (LMK1)
Langer_Giedion	۸q۲۴. ۱۱	(Exostoses) EXT1
Kleefstra	۹q۳۴,۳	EHMT1
تومور ویلمز (WAGER)	۱۱P۱۳	RB1,WT1
Jacobsen	۱۱q۲۳	
آنجلمن	۱۵q۱۱,۲	UBE3A
پرادرویلی	۱۵q۱۱,۲	SNRPN
حذف ۱۶p۱۱,۲	۱۶p۱۱,۲	(اسکلیوز TBX6)
روبن اشتاین طیبی	۱۶p۱۳,۳	CREBBP
میلر- دیکر	۱۷p۱۳,۳	LIS1
اسمیت مگنیس	۱۷p۱۱,۲	RAL1
Koolen-de vries	۱۷q۲۱,۳۱	KANSL1
دی جورج- سدلاکوا- ولوکاردیوفشیال	۲۲q۱۱,۲	TBX1
Phelan-McDermid	۲۲q۱۳	SHANK3 (تریکورینوفالانژیال (TRPS1

WAGER،تومورویلمز، فقدان عنبیه،ناهنجاری دستگاه تناسلی و عقب ماندگی رشد و نمو

سندرم کالمن (Kallmann) (ژن KAL1) می‌باشد. کوتاهی قد نیز معمولاً به علت از دست دادن ژن هومئوباکس کوتاهی قد (SHOX)، رخ می‌دهد که هنگامی که به صورت خودبه خودی جهش می‌یابد، منجر به بیماری دیس‌کندرواستئوزیز لری ویل Weilldyschondrosteosis Leri- می‌شود. بنابراین افراد ممکن است وابسته به اندازه و مقدار حذف، علائم متغیری از جمله کوتاهی قد، صورت صاف و بینی کوچک با نوک صاف، انگشت کوتاه، خشکی مو و پوست، هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، فقدان حس بویایی و ناتوانی یادگیری را نشان دهند.

رتینوبلاستوما

در ابتدا مشاهده شده که تقریباً ۵% از کودکان مبتلا به رتینوبلاستوما، ناهنجاری‌های دیگری از جمله ناتوانی‌های یادگیری دارند. در برخی از این موارد، حذف بینابینی اساسی در ناحیه‌ای از کروموزوم ۱۳q شناسایی شد. کوچک‌ترین ناحیه‌ی هم‌پوشانی، ۱۳q ۱۴ بود که بعدا نشان داده شد، موقعیت لوکوس فرم غالب اتوزومی رتینوبلاستوما، به دلیل جهش در ژن RB1 است.

ریزآرایه کروموزومی - ریز آرایه هیبریداسیون مقایسه ای (CGH)

در دهه‌ی ۱۹۹۰ شاهد توسعه‌ی آنالیز مبتنی بر FISH بر اساس تلومرهای تمام کروموزوم‌ها با استفاده از پروب‌های زیرتلومری بودیم. این توسعه موجب تشخیص برخی موارد از بیماران مبتلا به ناتوانی یادگیری / بدریختی شد که توسط تکثیر پروب چندگانه وابسته به لیگاسیون multiplex-ligation-dependent probe amplification ((MLPA)) شناسایی نشده بودند. از حدود سال ۲۰۰۵، این تکنیک با آزمایش CMA جایگزین شدو تعداد قابل ملاحظه‌ای از سندرم‌های زیرحذفی جدید (و تا حد کمتری سندرم‌های ریزمضاعف شدگی) شناسایی شدند. این تکنیک در وضوح بالا، نتایج قابل ملاحظه‌ای را در حدود ۲۰% موارد از بیمارانی که به خوبی انتخاب شده بودند شناسایی کرد و قبلا در بیماران با ناتوانی یادگیری یا تاخیر در رشد ناشناخته بودند. این روش نشان دهنده‌ی افزایش قدرت تفکیک ۴% تا ۵% در مقایسه با کاریوتایپ استاندارد بیماران دارای یک ناهنجاری کرموزومی می‌باشد. نمونه‌هایی از این سندرم‌های جدید در قسمت‌های زیر توضیح داده می‌شود.

سندرم‌های ریزحذف: «قدیمی» و «جدید»

سندرم دی‌جرج/ سدلاکوا /ولوکاردیوفاشیال

میزان ابتلای سندرم دی‌جرج ۱:۴۰۰۰ تولد می‌باشد. این بیماری معمولا به‌صورت تک‌گیر رخ می‌دهد و همراه با بدریختی‌های قلبی (به‌خصوص مواردی که شامل مجرای خروجی قلب می‌شود)، تیموس و هیپوپلازی پاراتیروئید، شکاف کام و علائم چهره‌ای بارز می‌باشد. نقص مولکولی، شامل یک ریزحذف ۳ مگابازی بر روی کرموزوم ۲۲ (۲۲q۱۱,۲) است. دکتر اِیوا سِدلاکووا (Eva sedlackova) از پراگ، در سال ۱۹۵۵، یعنی

شکل ۱۷-۱۷ حذف ۲۲q۱۱,۲ سندرم دی جورج - ولوکاردیوفیشیال- سدکوالا الف) نوزاد خردسال. ب) یک کودک خردسال. ج) یک کودک بزرگتر.D همان فردی در قسمت C) به عنوان یک فرد بزرگسال ۴۹ ساله نشان داده شده است

۱۰ سال زودتراز دی‌جرج، تعداد زیادی ازکودکان با شکاف کام کاملا کوتاه مادرزادی را گزارش کرد که همه ی بیماران به‌وضوح دارای بیماری یکسانی بودند. Shprintzen نیز فنوتیپ مشابهی را تحت عنوان ولوکاردیوفاشیال (Velocardiofacial syndrome) توصیف نمود. به‌علت تنوع زیاد نام‌ها و اصطلاحاتی که به این سندرم در طی سال‌ها داده شده است، امروزه نام «سندرم حذف ۲۲q۱۱» برای این بیماری پذیرش بیشتری دارد. (در سطح مولکولی بخش DNA حذف شده هنوز اغلب به عنوان منطقه بحرانی دی‌جورج (DGCR)(Di George critical region) نامیده می‌شود). شکل ۱۷-۱۷ افراد حاوی حذف ۲۲q۱۱,۲ در سنین متفاوت نشان می‌دهد. این سندرم به‌علت آن‌که شایع‌ترین نوع ریزحذفی است، به طور وسیعی بررسی شده است. این بیماری متغیر بوده و بسیاری از مبتلایان قادر به تولیدمثل می‌باشند، بنابراین این بیماری در برخی از خانواده‌ها از الگوی وراثتی اتوزومی غالب پیروی می‌کند. علت وقوع حذف ۳mb در این ناحیه مجاورت با دو توالی یکسان DNA، معروف به تکرارهای کم کپی (LCR) می‌باشد، که اغلب سراسر ژنوم یافت می‌شوند. در تقسیم میوز، زمانی که کروموزوم‌ها با یکدیگر جفت می‌شوند احتمال وقوع اشتباه وجود دارد. به‌طوری که توالی DNAی پایین دست با توالی بالادست جفت شود. در صورتی که نوترکیبی بین این دوتوالی مجاور رخ دهد، منجر به حذف ۳Mb برروی یکی از کروموزوم‌های ۲۲ می‌شود. احتمالاً علائم فنوتیپی تا حد زیادی به‌علت عدم کفایت هاپلوئیدی ژن TBX1 که در درون این ناحیه قرار دارد، می‌باشد.

افراد تشخیص داده شده، باید از نظر بدشکلی‌های قلبی، وضعیت پاراتیروئید و کلسیم، عملکرد سیستم ایمنی و

ناهنجاری‌های کلیوی، مورد بررسی قرار گیرند. حدود نیمی از این افراد دارای قد کوتاه بوده و کمبود نسبی هورمون رشد در بخش کمی از آن‌ها مشاهده می‌شود. حدود ۲۵% نیز در دورهٔ بزرگسالی، دچار اسکیزوفرنی می‌شوند.

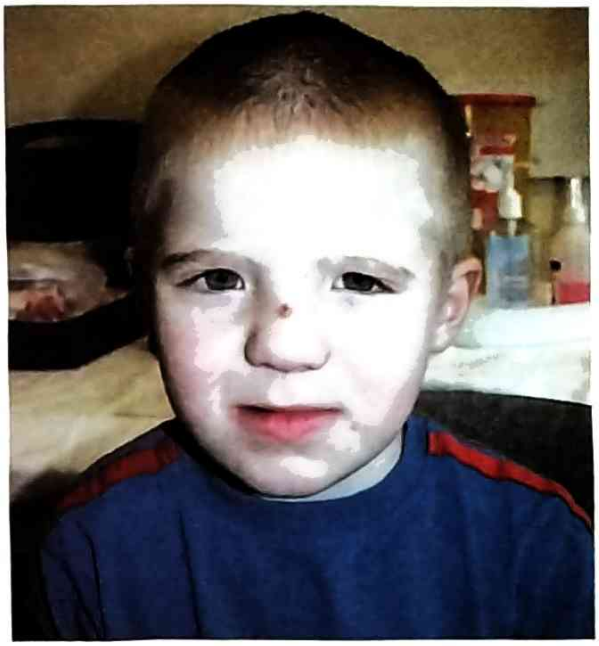
مضاعف شدن ۲۲q۱۱,۲

جفت شدن ناجور LCRها در میوز که در مجاورناحیه ۳ مگابازی در ۲۲q۱۱,۲ قرار دارند و موجب بروز سندرم دی جورج می‌شد پیش‌بینی می‌شود که به همان میزان باعث ایجاد گامت‌های مضاعف شده برای همان قطعه DNA شود. با این حال، سندرم مضاعف‌شدگی ۲۲q۱۱,۲ در موارد بالینی بسیار کمتر از حذف آن مشاهده می‌شود که این موضوع پیشنهاد می‌کند که اثرات بالینی آن کم است.

بیماران مبتلا، شدت بیان متغیری در بیماری نشان می‌دهند که برخی شباهت زیادی با فنوتیپ حذف ۲۲q۱۱,۲ دارند. گستره علائم از مشکلات خفیف یادگیری ایزوله تا ناهنجاری‌های متعدد همراه با ویژگی‌های بدشکلی غیراختصاصی، گاهی بیماری‌های قلبی مادرزادی، شکاف کام، از دست دادن شنوایی و نقص رشد پس از تولد متغیر می‌باشد. شکل ۱۸-۱۷ یک بیمار مبتلا را نشان می‌دهد.

سندرم ویلیامز

سندرم ویلیامز به‌علت یک ریزحذف در کروموزوم ۷q۱۱,۲۳ ایجاد و تشخیص آن توسط روش CMA تأیید می‌شود. فنوتیپ بالینی آن ابتدا توسط ویلیامز در سال ۱۹۶۱ گزارش شد و سپس توسط بیورن Beuren گسترش یافت. (بنابراین گاهی این سندرم با نام ویلیامز- بیورن شناخته می‌شود). یکی از مشخصات متغیردر دوران کودکی هایپوکلسمی (Hypocalcemia) است که گاهی باقی می‌ماند. درحالیکه ناهنجاری‌های مادرزادی عروق بزرگ شامل تنگی آئورت فوق دریچهٔ (SVAS) و تنگی شریان ریوی محیطی می‌باشند. عدم کفایت هاپلوئیدی در ۷q۱۱,۲۳ موجب از دست دادن یک کپی از ژن کدکنندهٔ الاستین می‌شود که جزئی از بافت پیوندی است. این فرایند احتمالاً علت کلیدی ایجاد SVAS و مشکلات عروقی است که در سال‌های بعدی زندگی شایع‌ترمی باشد. بیمارانِ دارای جهش‌های بیماری زا در الاستین،انواع نقایص قلبی مادرزادی که گاهی پیچیده و شدید هستندرانشان می‌دهند. افراد مبتلا دارای ظاهری مشخص هستند که شامل کوتاهی ملایم قد، لب پایین بزرگ و شانه‌های



شکل ۱۸-۱۷ بیمار با مضاعف شدگی q۱۱,۲. ۲۲ علائم متغیر هستند و مشابه حذف ۲۲q۱۱,۲ قابل تشخیص نیست و کمتر تشخیص داده میشود

افتاده می‌باشد (شکل ۱۹-۱۷). این افراد همچنین دارای رفتار ویژه‌ای می‌باشند. این بیماران به‌طور معمول در دوران کودکی بسیار اجتماعی هستند،رفتار کوکتل پارتی (Cocktail party) دارند اما در بزرگسالی، منزوی و حساس می‌شوند. همه‌ی آن‌ها تا حدی دچار اختلالات ذهنی هستند، به‌نحوی که نمی‌توانند دارای زندگی مستقل باشند و اکثر آنها تولیدمثل نمی‌کنند، اگرچه، انتقال والد به فرزند نیز گزارش شده است.

سندرم اسمیت- مگنیس (smith-magenis)

این سندرم ریزحذفی به‌علت حذف ماده کروموزومی ۱۷p۱۱,۲ ایجاد می‌شود که اغلب از نظر سیتوژنتیکی، قابل مشاهده می‌باشد. مانند سندرم دی‌جرج، در اکثر موارد، مکانیسم حذف، به‌علت نوترکیبی همولوگ بین LCRهای مجاور، رخ می‌دهد. خصوصیات فیزیکی چندان متمایز نیستند (شکل ۲۰-۱۷). اما بیماری‌های قلبی مادرزادی ۱/۳ بیماران را درگیر می‌کند. اسکولیوز (scoliosis) در اواخر دوران کودکی در بیش ازنیمی از موارد و نقص شنوایی در حدود ۲/۳ آن‌ها رخ می‌دهد. این سندرم به احتماد زیادتوسط خصوصیات رفتاری تشخیص داده می‌شود؛ این بیماران در دوران کودکی دچار خودآزاری (self-harming) (کوبیدن سر،بیرون کشیدن ناخن و فرو کردن اشیاء در حفرات بدن خود)، الگوهای خواب مختل شده ی پایدار و بغل کردن خود (Self-hugging) می‌باشند. همچنین درجاتی از اختلال در

شکل ۱۹-۱۷ فرد مبتلا به سندرم ویلیامز در کودکی (A) و خردسال (B) دوران کودکی بزرگتر (C) در اوایل چهل سالگی (D) چشمان بیمار دیگری که عنبیه ستاره‌ای را نشان می‌دهد(E)

یادگیری معمولاً متوسط-شدید وجود دارد. الگوی خواب اغلب با استفاده دقیق از ملاتونین قابل تنظیم می‌باشد. فنوتیپ مشابه ممکن است به علت جهشی در ژن RAI1 شکل گیرد که در درون قطعه‌ی حذف‌شده قرار دارد.

مطالعات کروموزومی اغلب صورت می‌گیرد زیرا احتمال سندرم داون مطرح می‌شود.

سندرم حذف ۱p۳۶

در دهه ۱۹۹۰ از طریق تکنیک‌های پیشرفته سیتوژنتیکی و با استفاده از تکنیک FISH سندرم ریزحذفی ۱p۳۶ پدیدار شد. براساس روش نام گذاری مدرن سندرم حذف ۱p۳۶ نام دیگری ندارد. علائم این بیماری عبارتند از: هیپوتونی، میکروسفالی، تأخیر در رشد، مشکلات شدید یادگیری، صرع (از جمله اسپاسم‌های نوزادی)، ابروهای مستقیم مشخص با چشم‌های کمی عمیق و هیپوپلازی وسط صورت (شکل ۲۱-۱۷) و در برخی از موارد نیز کاردیومیوپاتی اتساع‌یافته را نشان می‌دهند.

یکی دیگر از سندرم‌های ریز حذفی نسبتا جدید می‌باشد، که ابتدا تحت عنوان یک بیماری با علائم قابل ملاحظه، ناتوانی یادگیری، هیپوتونی، چاقی، براکی سفالی، ابروهای کمانی، ابروی

بهم پیوسته (synophrys)، انحراف سوراخ بینی به جلو، برآمدگی آرواره، اختلالات خواب و مشکلات رفتاری گزارش شد. بسیاری از بیماران دارای تأخیر شدید در تکلم هستندو در همه‌ی آن‌ها چاقی مشاهده نمی‌شود. موردی که در شکل ۲۲-۱۷ نشان داده شده، به سندرم آنجلمن شباهت زیادی دارد. همانند برخی از سندرم‌های ریزحذفی دیگر، (به عنوان مثال اسمیت مگنیس) بعضی از بیمارانِ دارای علائم فنوتیپی ولی فاقد ریزحذف، شناسایی شده اند که جهش‌هایی در ژن یوکروماتین هیستون متیل ترانسفراز (EHMT1) دارند که در درون این ناحیه قرار دارد. بنابراین این سندرم ممکن است عمدتا ناشی از عدم کفایت هاپلوئیدی برای این ژن باشد.

سندرم حذف ۱۷q۲۱.۳۱(سندرم کولن دی وریس)

این بیماری یکی از از اولین سندرم‌های حذفی جدید بوده که از طریق CMA مشخص می‌شود. میزان شیوع ۱:۱۶۰۰۰ می‌باشد و احتمالاً تا حد زیادی قابل شناسایی نمی‌باشد. ویژگی‌های اصلی شامل تأخیر شدید در تکوین، هیپوتونی و مشخصه بدشکلی‌های چهره‌ای شامل صورت بلند با پیشانی بلند و بینی لوله‌ای یا گلابی شکل، نوک بینی پیازی، گوش‌های بزرگ، لب پایینیِ برگشته می‌باشند (شکل ۲۳-۱۷).

این افراد معمولا دوستانه رفتار می‌کنند. سایر ویژگی‌های بالینی مهم بالینی شامل صرع، نقایص قلبی، ناهنجاری‌های کلیوی و انگشتان باریک و بلند می‌باشد. ژن کلیدی آن KANSL1 بوده و بیمارانی با جهش‌های بیماری‌زا وجود دارند که فاقد حذف قابل شناسایی با CMA می‌باشند.

سندرم حذف ۲۲q۱۳ (Phelan-McDermid)

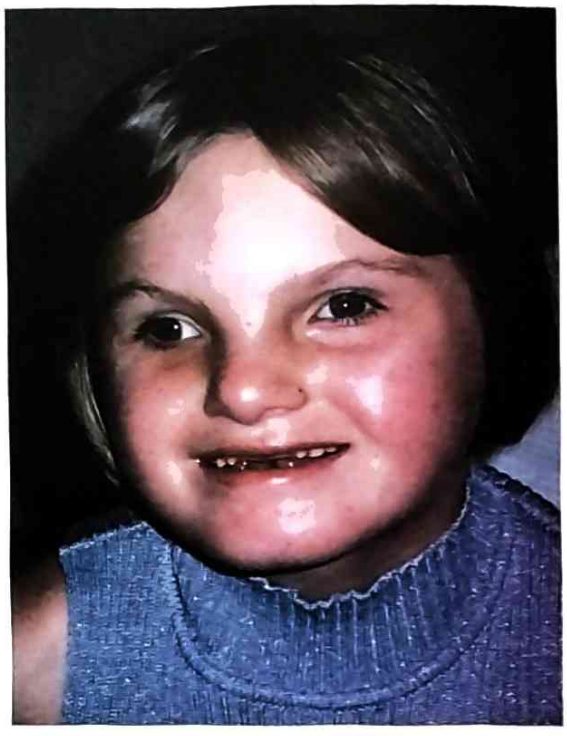
این بیماری که از سندرم ۲۲q۱۱,۲ (دی جورج) متمایز بوده، قبل از دوران تکنیک CMA شناسایی شد و این حذف با تکنیک‌های سیتوژنتیکی قابل مشاهده، مشخص می‌شود.

قبل از تشخیص این بیماری، برخی از بیماران به دلیل ضعف بسیار زیاد در گفتار و چهره‌ی خوشحال احتمالا به عنوان سندرم آنجلمن در نظر گرفته می‌شوند. حذف‌های کوچک با مشکلات خفیف همراه است، اما در کل ویژگی‌ها بسیار خاص نیستند. علائم شامل هیپوتونی، تاخیر قابل توجه در گفتار یا عدم توانایی صحبت، عقب ماندگی ذهنی عمومی، اختلالات رفتاری که با معیارهای اختلال طیف اوتیسم و ویژگی‌های بدشکلی مطابقت ندارند، می‌باشد. یک نقطه شکست تکراری در بخش دیستال ۲۲q وجود دارد که ژن SHANK3 را مختل می‌کند و

شکل ۲۰-۱۷ یک فرد جوان با سندرم اسمیت مگنیس. ویژگی‌های چهره‌ای خیلی متمایز نیستند، اما فیلتروم معمولاً کوتاه است. در زمان کودکی

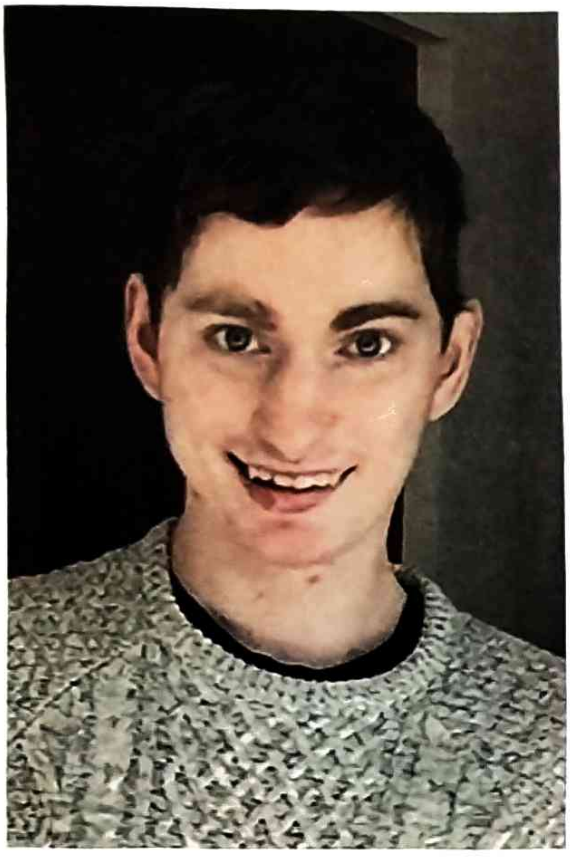
شکل ۲۱-۱۷ کودک مبتلا به سندرم حذف ۱p۳۶؛ ابرو بسیار مستقیم، صرع و مشکلات یادگیری سندرم حذف ۹q۳۴ سندرم کلیفسترا (Kleefstra)

در واقع بیماران با جهش‌های بیماری‌زا در این ژن فاقد حذف مشخص شده اند (شکل ۲۴-۱۷).



شکل ۲۲-۱۷ یک کودک مبتلا به سندرم حذف ۹ q۳۴ دارای ابروهای کمانی، شکاف پلکی رو به بالا براکی سفالی، بیرون زدگی فک prognathism و مشکلات شدید یادگیری. در ابتدا برای احتمال سندرم آنجلمن بررسی شد.

شکل ۲۳-۱۷ این کودک ویژگی‌های چهره‌ای خاص حذف را به علت سندرم q۲۱,۳۱ ۱۷ نشان می‌دهد. صورت بلند و بینی تا حدی لوله‌ای یاگلابی شکل بوده و نوک بینی آن پیازی است. دارای تاخیر تکوینی می‌باشد.



شکل ۲۴-۱۷ یک جوان بالغ با جهش بیماری زا در SHANK3 که باعث ایجاد ویژگی‌های سازگار با شکل شدید Phelan Mc Dermid- ناتوانی ذهنی متوسط تا شدید و فقدان سخن، بینی نسبتاً پیازی است و بسیاری از افراد دارای این سندرم فقط ویژگی‌های نرم و بدشکلی دارد.

سندرم حذف ۱q۲۱,۱

این بیماری ابتدا در مطالعه ی کوهورت در سه نفر از یک گروه ۵۰۵ نفره مبتلا به بیماری قلبی مادرزادی تعیین شد.این بیماری فنوتیپ گسترده دارد که شامل عقب‌ماندگی ذهنی خفیف- متوسط، اندازه سرکوچک، تأخیر در رشد، نقایص قلبی، آب مروارید، بدشکلی دست و مشکلات اسکلتی، صرع و اوتیسم می‌باشد. با این حال برخی از افرادِ دارای حذف، فقط تا حد کمی تحت‌تأثیر قرار می‌گیرند و گاهی ظاهرا تحت تاثیر قرار نمی‌گیرند. یک مادر و کودکش که هر دو دارای جهش حذفی هستند، در (شکل ۲۵-۱۷) نشان داده شده اند. نفوذ متغیر و فقدان ویژگی‌های بسیار متمایز برای این عدم تعادل ژنومی (بیماری) برای مشاوره‌ی ژنتیکی مشکل ایجاد می‌کند.

در حال حاضر این لوکوس به دلیل نقش آن در تعیین سندرم ترومبوسیتوپنی- عدم وجود زندزبرین ((TAR thrombocytopenia absent radius Syndrome) شناخته شده است (شکل ۲۶-۱۷). علاوه بر ترومبوسیتوپنی، فقدان زندزبرین

اما حفظ انگشت شست قابل مشاهده می‌باشد. در مطالعات کوهورت یک ریزحذف شایع ۲۰۰ کیلوبازی در۱q۲۱,۱ (مجاور ولی متمایز از سندرم ریزحذف ۱q۲۱,۱ که قبلا توضیح داده شد) در تمام افراد مبتلا و یک سوم اعضای خانواده غیرمبتلا مشاهده شد که نشان دهنده عدم کفایت وجود ریزحذف به تنهایی برای ایجاد فنوتیپ می‌باشد. هنگامی که آشکارشد تعدادکمی از بیماران مبتلا به TAR، دارای ریزحذف ۱q۲۱,۱ نیستند اما یک جهش کوتاه کننده در ژن RBM8A درهمان لوکوس دارند، مطالعات بعدی نشان دادند که آلل حذف نشده و دارای یکی از دو پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) با فراوانی کم در عنصر تنظیم کننده ژن RBM8A می‌باشد. بنابراین، سندرم TAR ناشی از جهش هتروزیگوت مرکب در این لوکوس است که معمولاً با یک ریزحذف معمولی در یک آلل دیگر ایجاد می‌گردد.

سندرم حذف ۱۶p۱۱.۲

در عصر CMA از سال۲۰۰۶، تعداد زیادی از سندرم‌های ریزحذفی و ریزمضاعف شدگی تعیین شدند و موارد بیشتری از این ناهنجاری‌ها همچنان در حال شناسایی هستند. یکی از شایع‌ترین عدم تعادل‌های قابل مشاهده در علم بالینی، در ۱۶p۱۱,۲ رخ می‌دهد. این سندرم ریزحذفی از لحاظ بالینی بسیار متغیر می‌باشد (شکل ۲۷-۱۷) و مقدار و موقعیت دقیق از دست دادن مادهی ژنومی با شدت بیماری ارتباط دارد. مواردِ حذف شده اصطلاحاً «نوع I» به احتمال زیاد ویژگی‌های قابل شناسایی دارد که با خاصیت ارتجاعی ماهیچه‌ای کم، تأخیر در گفتار و تکوین گفتاری، ناتوانی یادگیری خفیف/ مستعدابتلا به اوتیسم/ ناهنجاری‌های طیف اوتیسمی و تشنج / بدشکلی‌های جزئی چهره‌ای و تمایل به وزن بالا و افزایش دورِ سر مشخص می‌شوند. برخی از افراد فاقدویژگی‌های غیرمعمول یا مشکلات تکوینی عصبی بوده و در صورتیکه خانوادگی باشد،امکان تفاوت قابل توجهی در بین افراد دارای حذف وجود دارد. به طور کلی، ۱۶p۱۱,۲ del در تقریباً ۱% کودکان مبتلا به اوتیسم و حدود ۳:۱۰۰۰۰ نفر از جمعیت عمومی یافت می‌شود.

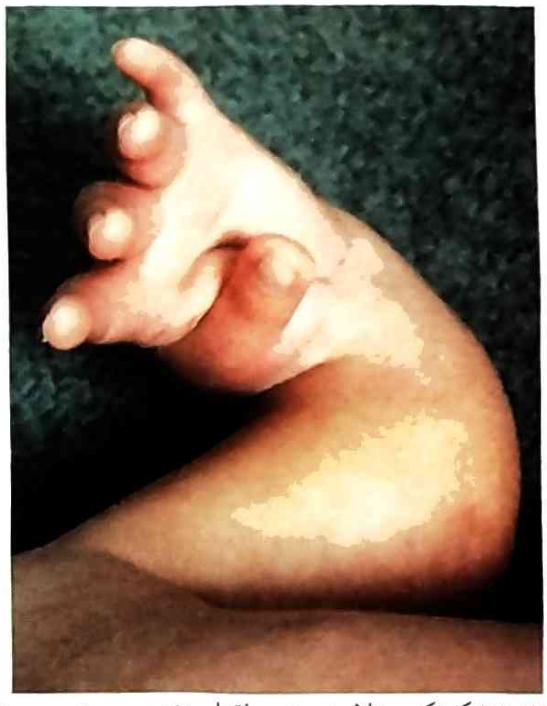
مضاعف شدن ۱۶p۱۱.۲

عدم تعادل متقابل در ۱۶p۱۱,۲ (ریزمضاعف شدگی) احتمالاً در فراوانی مشابه با ریزحذف در جمعیت کلی و در ناهنجاری طیف اوتیسمی رخ می‌دهد. علائم در تأخیر کلامی و تکوینی خفیف، استعداد ابتلا به تشنج و مشکلات روحی و روانی، و وجود بد شکلی‌های جزئی در چهره بسیار همپوشانی دارند.

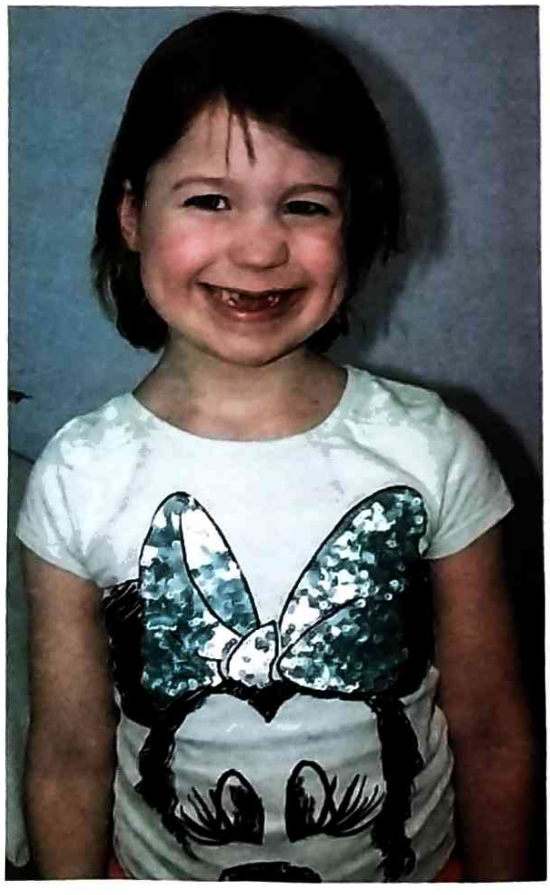
شکل ۲۵-۱۷ (A) این مادر و فرزند دارای سندرم حذف ۱q۲۱,۱ هستند. آنها شباهت زیادی به یکدیگر دارند و شواهدی از تاخیر در تکوین و اندازه سر کوچک وجود دارد. (ب) همان کودک نزدیک به ۱ سال بعد از گرفتن اولین عکس

علائم بسیار متغیر بوده، در هرصورت بروز مشخصات فیزیکی متضاد در مقایسه با موادحذفی وجود دارد یعنی در افراد به احتمال زیاد، کوتاهی خفیف قد، کمبود وزن دورِ سر کوچک مشاهده می‌شود (شکل ۲۸-۱۷).

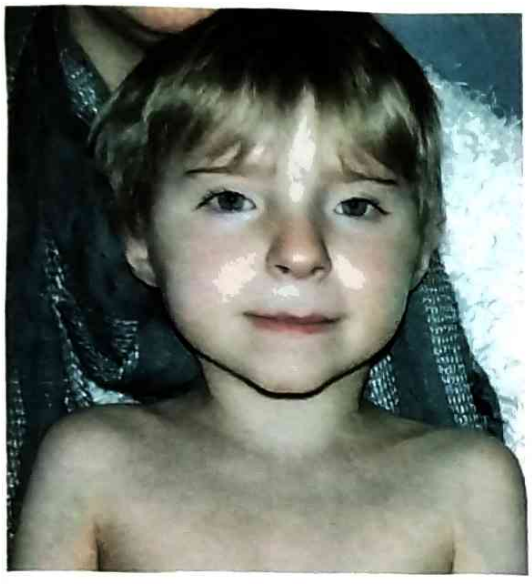
تمایل به قد کوتاه و سر نسبتاً کوچک وجود دارد.



شکل ۲۶-۱۷ کودک مبتلا به سندرم فقدان زند زبرین-ترومبوسیتوپنی. در این ناهنجاری اندامی، انگشت شست حفظ می‌شود. عملکرد و ظاهر انگشت شست در سندرم فقدان زند زبرین -ترومبوسیتوپنی



شکل ۲۷-۱۷ یک کودک با حذف p۱۱. ۲۱۶ فنوتیپ خیلی مشخص نیست و حاوی ویژگی‌های بدشکلی خفیف هستند، علاوه بر مشکلات خفیف عصبی و رشدی، تمایل به اضافه وزن و سر نسبتاً بزرگ دارند.

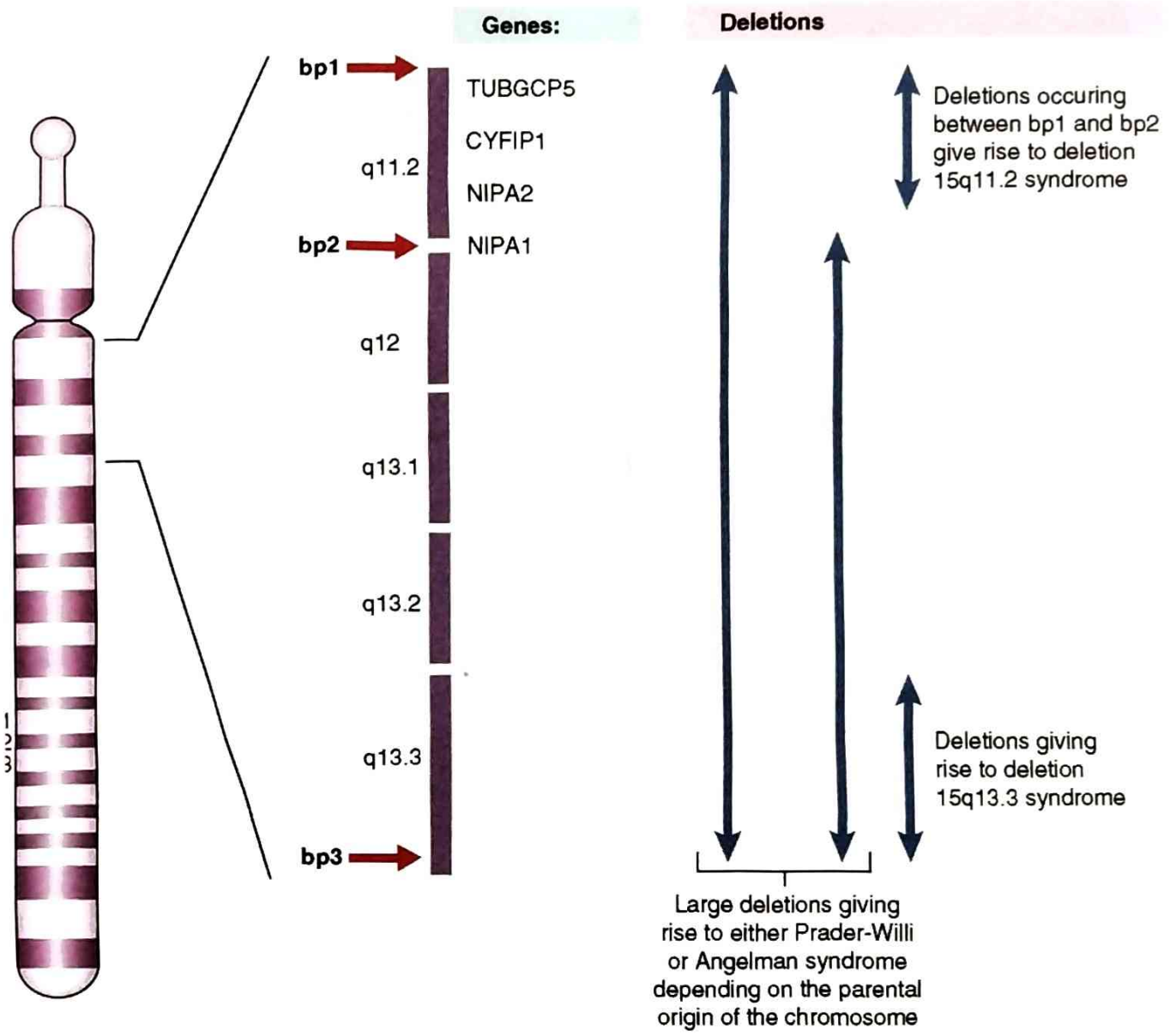


شکل ۲۸-۱۷ کودک حاوی مضاعف شدگی p۱۱,۲. ۱۶ بوده علاوه برمشکلات خفیف تکوین عصبی و ویژگی‌های خفیف دیسمورفیک،

ریزحذف‌ها و حذف‌های کروموزوم ۱۵q

پیچیدگی حذف‌ها و ریزحذف‌هایی که روی کروموزوم ۱۵q رخ می‌دهد، با طیف گسترده‌ای از ناهنجاری‌های سیتوژنتیکی مولکولی نشان داده شده اند که به واسطه‌ی تکنولوژی CMA تعیین شده اند و در نتیجه، بسیاری از تحقیقات ژنتیک پزشکی با کاربرد مهم از لحاظ بالینی را به راه انداخته است. حذف‌ها می‌توانند در هرنقطه از ۱۵q رخ دهند و به طورکلی هرچه حذف بزرگ‌تر، فنوتیپ و مشکلات بالینی شدیدتر می‌باشد. بااین حال، ناحیه‌ی پرکسیمال ۱۵q (شکل ۲۹-۱۷) به علت ارتباط با سندرم‌های پرادرویلی و انجلمن مورد علاقه‌ی ویژه قرار دارد.

همانطور که درقسمت‌های دیگر به طورکامل ترمورد بحث قرار گرفت، یک حذف تقریباً بزرگ شامل ۱۵q۱۱- q۱۳ هنگامیکه که بر روی کروموزوم۱۵ به ارث رسیده از پدر رخ دهد باعث ایجاد پرادر- ویلی وزمانی که حذف بر روی کروموزوم۱۵ حاصل از مادر اتفاق بیوفتد موجب سندرم انجملن می‌شود. با توجه به ساختار DNA، این ناحیه حاوی تعدادی LCR است و این نواحی از توالی تکراری با نقاط شکست متعدد (۳ bp, ۲bp, ۱bp) به نوآرایی مستعد می‌باشند(شکل ۲۹-۱۷ را ملاحظه کنید). حذفِ تقریباً ۵۰۰ کیلوبازی(۰,۵Mb) بین توالی‌های bp۱ و pb۲ باعث ایجاد سندرم حذف p۱۱,۲۱۵ می‌شود. این سندرم گاهی حاوی یک فنوتیپ متغیر و گاهی نیز فاقد هیچ فنوتیپی می‌باشد. با این حال عمدتا، این الگو یکی از مشکلات یادگیری خفیف،



شکل ۲۹-۱۷ پیچیدگی حذف‌های رخ داده در ناحیه پروگزیمال کروموزوم q۱۵. حذف‌های بزرگ پروگسیمال q۱۱-q۱۳۱۵ بر اساس منشأ والدی کروموزوم حذف شده موجب ایجاد سندرم پرادر ویلی یا آنجلمن می‌شود؛ حذف بین توالی bp۱ و bp۲ موجب سندرم حذف q۱۱,۲ ۱۵ می‌شود و حذف q۱۳,۳۱۵ نیز اتفاق می‌افتد.

مسائل احساسی و رفتاری با محدوده توجه کم، ناهنجاری طیف اوتیسمی، تأخیر خفیف در تکلم و افزایش خطر ناهنجاری صرعی را نشان می‌دهد. نقایص زمان تولد غیر معمول می‌باشد. نقش ژن‌های خاص دارای حذف (شکل ۲۹-۱۷ را ملاحظه کنید) به طور کامل روشن نشده است.

در واقع الگوی مشکلات عصبی تکوینی غیراختصاصی ودقیق، کودکان و افراد بزرگسال مبتلا به حذف q۱۳,۳۱۵ را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد و امکان انتقال به فرزنداز والدی که الزاماً مبتلا نمی‌باشد، وجود دارد.

اختلالات کروموزومی و فنوتیپ‌های رفتاری

رفتار خاص کودکان مبتلا به سندرم ویلیامز (بسیار اجتماعی - کوکتل پارتی) مدت زیادی است که به‌عنوان بخشی از بیماری شناسایی شده است. با بوجود آمدن بیماری‌های ریز حذفی، به طور افزاینده‌ای روشن شده است که الگوی رفتاری را به‌طور قابل اعتمادی می‌توان به اختلالات خاصی نسبت داد.

این حالت در سندرم اسمیت-مگنیس (Smith Magenis) نیز بسیار چشمگیر می‌باشد، اما در سندرم‌های حذف q۱۱۲۲، فریاد گربه، آنجلمن و پرادر-ویلی با شدت کمتری رویت

می‌شود. همچنین در آنیوپلوئیدی‌ها (سندرم داون، کلاین فلتر) و نیز 47,XYY، 47,XXX و سندرم X شکننده آشکار می‌باشد. بنابراین فنوتیپ‌های رفتاری به عنوان موضوعی مورد توجه دانشمندان بالینی قرار گرفته است، مشاهدات این نظریه را تایید می‌کنند که رفتار به میزان بیشتر یا کمتر به صورت ژنتیکی مشخص می‌شود. ما در مطالعهٔ اختلالات کروموزومی، به بررسی وضعیت‌های غیرطبیعی ژنتیکی می‌پردازیم و از این رو الزاما نمی‌توانیم به‌صورت مستقیم به حالت‌های طبیعی نیز تعمیم دهیم. در مورد حالت‌های طبیعی، مطالعه‌ی دوقلوها اطلاعات قابل توجه و ارزشمندی را ارائه می‌دهند. مطالعه در این زمینه پیچیده و به‌طور قابل ملاحظه‌ای بحث برانگیز می‌باشد. با این حال، امروزه اکثر مردم پذیرفته اند که رفتار تعامل پیچیده‌ای از زمینه ژنتیکی، تأثیرات فیزیکی طی مراحل اولیه تکوین (به عنوان مثال رفاه جنین)، تجربه‌های تربیتی، تعداد افراد خانواده و سیستم‌های فرهنگی و اعتقادی، می‌باشد.

سندرم‌های شکستگی کروموزوم

تعداد اندکی از اختلالات ارثی وجود دارند که با افزایش شکاف‌ها و شکستگی‌های کروموزومی و همچنین افزایش استعداد ابتلابه نئوپلازی شناخته می‌شوند. شکست‌های کروموزومی اکتسابی که به عبارتی به صورت سوماتیکی روی می‌دهند و مستعدکننده برای بدخیمی‌ها هستند در فصل ۱۴ مورد توجه قرار گرفته اند.

آتاکسی تلانژکتازی (Ataxia Telangiectasia)

این اختلال مغلوب اتوزومی در اوایل دوران کودکی با ناهماهنگی حرکتی، تلانژکتازی چشمی- پوستی (شکل ۳۰-۱۷)، حساسیت به پرتوها و مستعد ابتلا به عفونت‌های ریوی و سینوسی ظاهر می‌شود. خطر ایجاد نئوپلازی در حدود ۳۵% تا ۴۰% است که تقریباً ۸۵% آن لوسمی‌ها یا لنفوم‌های سلول B می‌باشند. خطر ابتلا به سایر سرطان‌ها چندین برابر افزایش می‌یابد؛ به عنوان مثال خطر ابتلا به سرطان پستان ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌یابد. ژن آتاکسی تلانژکتازی، ATM نامیده می‌شود که در ناحیه ۱۱q۲۳ واقع شده است.با این حال خطر بروز سرطان پستان ممکن است نوع خاصی داشته باشد زیرا ارتباط قابل‌توجهی با (c.7271T>G P.Val242Gly) دارد. سلول‌های بیماران افزایش ناهنجاری‌های خودبه‌خودی کروموزوم مانند شکاف‌ها و یا شکستگی‌های کروماتیدی، را نشان می‌دهند که توسط پرتوها،

شکل ۳۰-۱۷ تلانژکتازی چشمی در کودک مبتلا به آتاکسی تلانژکتازی

افزایش می‌یابند. به نظر می‌رسد که محصول پروتئینی این ژن به‌عنوان یک پروتئین کیناز نقطهٔ بازرسی checkpoint عمل می‌کند، که با فرآورده‌های ژنی TP53 و BRCA1 تعامل دارد و تقسیم سلولی را متوقف می‌کند، در نتیجه موجب ترمیم شکستگی‌های کروموزومی ناشی از پرتوها، قبل از مرحلهٔ S (سنتز) در چرخهٔ سلولی می‌شود.

سندرم بلوم: Bloom syndrome

کودکان مبتلا به این اختلال مغلوب اتوزومی دارای جثه‌ای کوچک و لکه‌های حساس به نور و کاهش سطح ایمونوگلوبولین (IgA و IgM) هستند. خطر ابتلا به بدخیمی لنفورتیکولر تقریباً ۲۰% است. افزایش فراوانی شکست‌های کروموزومی در سلول‌های کشت، به‌ویژه هنگامی که در شرایط آزمایشگاهی، تحت تابش پرتو فرابنفش قرار می‌گیرند، نشان می‌دهد. ژن سندرم بلوم RECQL3 در ناحیه کروموزومی 15q26 قرار دارد و یکی از اعضای آنزیم‌های DNA هلیکاز را کد می‌کند. DNA هلیکازها مسئول باز کردن DNA دو رشته‌ای، قبل از همانندسازی، ترمیم و نوترکیبی هستند.

به طور معمول RECQL3 نقش عمده‌ای در حفظ پایداری ژنوم دارد. در صورت نقص در حالت هموزیگوت، ترمیم DNA مختل می‌شود و افزایش چشمگیری درمیزان نوترکیبی بین کروماتیدهای خواهری رخ می‌دهد که این امر را می‌توان با بررسی تبادلات کروماتیدهای خواهری نشان داد.

کم‌خونی فانکونی Fanconi Anemia

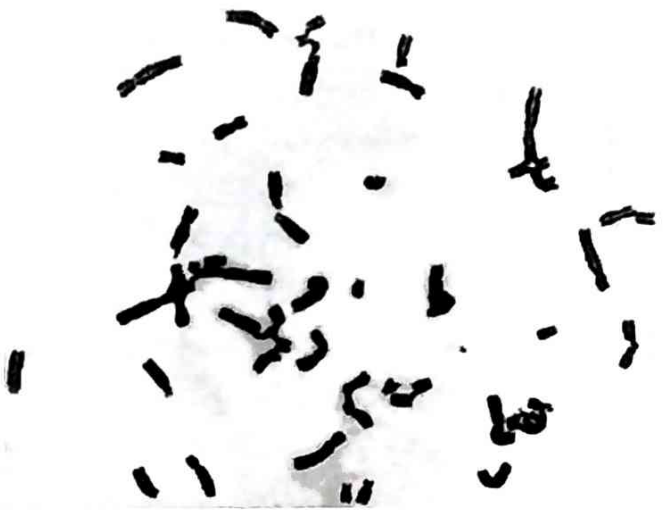
این یک اختلال مغلوب اتوزومی دارای ناهنجاری‌های

شکل ۳۱-۱۷ آپلازی رادیال(زند زبرین) دوطرفه با فقدان انگشتان شست در نوزادان مبتلا به کم خونی فانکونی

اندام‌های فوقانی شامل زند زبرین radius و انگشت شست (شکل ۳۱-۱۷) افزایش رنگدانه، نارسایی مغز استخوان که منجر به نقص در تمامی انواع سلول‌های خونی (یعنی پانسیتوپنی pancytopenia) می‌گردد، می‌باشد، همچنین خطر ابتلا به نئوپلازی به‌ویژه لوسمی (سرطان خون)، لنفوم و کارسینوم کبدی افزایش می‌یابد. شکست‌های کروموزومی متعددی در سلول‌های کشت شده مشاهده می‌شود (شکل ۳۲-۱۷). و نقص اصلی در ترمیم اتصالات متقاطع رشتهٔ DNA (strand cross-links DNA) می‌باشد. حداقل ۱۶ زیرگروه برای آنمی فانکونی شناخته شده است که هریک به علت جهش‌هایی در لوکوس‌های ژنی اتوزومیِ متفاوت، ایجاد می‌شوند (جدول ۹-۱۷) و شایع ترینِ آنها، نوع A می‌باشد.

گزرودرما پیگمتوزا Xeroderma Pigmentosa:

حداقل هفت شکل مختلف از این بیماری وجود دارد و همگی آنها نیز دارای الگوی توارث مغلوب اتوزومی می‌باشند. بیماران با لکهٔ رنگدانه‌ای حساس به نور، شناسایی می‌شوند و معمولاً قبل از بیست سالگی در اثر بدخیمی پوستی در نواحی در معرض آفتاب فوت می‌کنند (شکل ۳۳-۱۷). سلول‌های کشت شده از این بیماران تنهابعد از فرار گرفتن در معرض اشعه ماورای بنفش، ناهنجاری‌های کروموزومی را نشان می‌دهند. علت بروز این ناهنجاری‌ها،نقص در مسیر ترمیم برش نوکلئوتیدی (NER) است،که این مسیر شامل، برش اندونوکلئازی در دو سمت '۵ و '۳ هر نوکلئوتید آسیب دیده، جداکردن نوکلئوتید(های) آسیب دیده و در نهایت ترمیم رشته آسیب دیده را با استفاده از رشتهٔ سالم مقابل به‌عنوان الگومی باشد.



شکل ۳۲-۱۷ شکستن و شکاف کروموزوم‌های متعدد در گسترش متافاز تهیه شده از کودکی مبتلا به کم خونی فانکونی

شکست کروموزوم و تبادل کروماتید خواهری

شواهد بسیاری مبنی بر افزایش یافتن ناپایداری کروموزومی، بامشاهده تعداد افزایش یافته تبادلات کروماتید خواهری (SCEs) در سلول‌های کشت شده،بدست می‌آید. SCE، تبادل (کراسینگ‌اور) مواد ژنتیکی طی میتوز بین دو کروماتید یک کروموزوم است، در مقابل نوترکیبی در میوز I، بین کروماتیدهای هومولوگ رخ می‌دهد. SCEهارا می‌توان به‌کمک تفاوت در میزان جذب رنگ‌های خاص توسط دو کروماتید هر کروموزوم متافازی، پس از دو دور تقسیم سلولی در حضور آنالوگ تیمیدین، یعنی ۵- برومودئوکسی یوریدین (BUdR) مشخص نمود که BUDR در DNA تازه سنتز شده وارد می‌شود (شکل ۳۴-۱۷). هر سلول حدود ۱۰ عدد SCE دارد، اما این تعداد در سلول‌های افراد مبتلا به سندرم بلوم و اگزرودرما پیگمنتوزا، بسیار افزایش می‌یابد. در بیماری گزودرما پیگمنتازوم تنها پس از قرار گرفتن سلول‌ها در معرض تابش‌های فرابنفش آشکار می‌شود.

چگونگی ارتباط SCE با افزایش شکست کروموزومی مشاهده شده در این دو اختلال، مشخص نیست اما تصور می‌شود که توضیح آن می‌تواند شامل یکی از مراحل همانندسازی DNA باشد. همچنین جالب است که تعداد SCEها در سلول‌های طبیعی با قرار گرفتن در معرض برخی مواد سرطان‌زا و جهش‌زاهای شیمیایی، افزایش می‌یابد. به همین دلیل فراوانی SCEها در سلول‌های در محیط کشت می‌تواند به‌عنوان تست آزمایشگاهی مفیدی جهت بررسی میزان سرطان‌زائی و یا جهش‌زا بودن ترکیبات شیمیایی، مورد استفاده قرار گیرد.

جدول ۹-۱۷ انواع ژنها ولکوس‌های زیر گروه‌های آنمی فانکونی

زیرگروه آنمی فانکونی	ژن فانکونی	لکوس کروموزوم
FANCA	*FANCA*	16q24.3
FANCB	*FANCB*	Xp22
FANCC	*FANCC*	9q22
FANCD1	*BRCA2*	13q12
FANCD2	*FANCD2*	3p25
FANCE	*FANCE*	6p22
FANCF	*FANCF*	11p15
FANCG	*XRCC9*	9p13
FANCI	*FANCI*	15q25
FANCJ	*BRIP1*	17q22
FANCL	*PHF9*	2p16
FANCN	*PALB2*	16p12
FANCO	*RAD51C*	17q22
FANCP	*SLX4*	16p13
FANCQ	*ERCC4*	16p13
FANCT	*UBE2T*	1q31

علائم و نشانه‌های آنالیز ریزآرایه کروموزومی:

از مطالب این فصل، مشخص است که ناهنجاری‌های کروموزومی می‌توانند به‌طریق متفاوت ظاهر شوند. بنابراین استفاده از شاخص‌هایی برای آنالیز کروموزومی مناسب است که امروزه CMA در بیشتر موقعیت‌ها تحت عناوین مختلف است درنظر گرفته شود (کادر ۲-۱۷).

ناهنجاری‌های چندگانه مادرزادی

بر روی هر کودکی که دارای ناهنجاری‌های متعدد (یا یک) مادرزادی است باید مطالعات CMA انجام شود. این مطالعات برای هر بیمارِ دارای ویژگی‌های بدشکلی صدق می‌کند. این مسئله به چند دلیل حائز اهمیت است:

۱. فراهم کردن تشخیص کروموزومی، از انجام تحقیقات نامطلوب دیگر، جلوگیری می‌کند.

۲. اطلاعات مربوط به پیش آگهی را می‌توان به همراه جزئیاتی در مورد گروه پشتیبانی و پیشنهاد تماس با سایر خانواده‌ها (با فرض مشخص شدن موارد دیگر) ارائه کرد.

۳. تشخیص کروموزومی باید مشاوره‌ی دقیق خطر ژنتیکی را تسهیل سازد.

کادر ۲-۱۷ نشانه‌های آنالیزکروموزومی

ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد
وجود ویژگی‌های بدشکلی
ناتوانی ذهنی غیر قابل توضیح و اختلالات عصبی تکاملی
ابهام جنسی یا اختلال در رشد جنسی
ناباروری
سقط مکرر
مرده زایی بدون دلیل
بدخیمی و سندرم‌های شکستگی کروموزوم

اگرچه مشخص شدن ناهنجاری کروموزومی در فرزندان می‌تواند برای والدین بسیار ناراحت کننده می‌باشد، اما اغلب از اینکه توضیحاتی برای مشکلات کودکشان یافت شد، راحت خواهند شد.

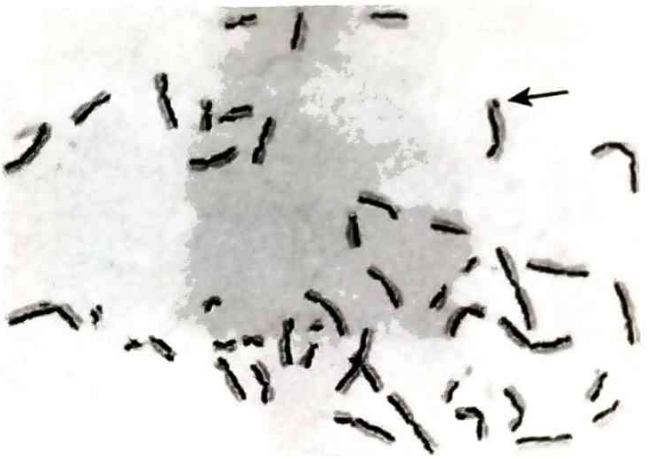
ناتوانی ذهنی غیر قابل توضیح و اختلالات عصبی تکاملی:

ناهنجاری‌های کروموزومی از جمله ریز حذف‌ها و ریز مضاعف شدگی‌ها حداقل موجب بروزحداقل یک‌سوم از ۵۰% مشکلات یادگیری می‌باشند که به‌عوامل ژنتیکی نسبت داده می‌شوند. اگرچه اکثر کودکان مبتلا به ناهنجاری کروموزومی دارای سایر علائم مانند عقب‌افتادگی رشد و ناهنجاری‌های فیزیکی نیز می‌باشند، اما همیشه اینطور نیست. علاوه بر مطالعات CMA احتمال وجود سندرم X شکننده را فراموش نکنیم و این سندرم نیاز به آنالیز مولکولی خاصی دارد.

ابهام جنسی

تولد نوزادی که دارای ابهام تناسلی است (نوعی اختلال در رشدجنسی) به‌عنوان یک فوریت پزشکی در نظر گرفته می‌شود. نه تنها به‌علت نگرانی اجتناب ناپذیر والدین، بلکه به دلیل اهمیت رد تشخیص احتمالی هایپرپلازی مادرزادی آدرنال که منجر به از دست رفتن نمک بدن می‌شودو تهدیدکنندهٔ حیات می‌باشد) دارای ضرورت است.

DSDهایی که در سال‌های بعد ظاهر می‌شوند همراه با مشکلاتی مثل تأخیر در بلوغ، آمنوره اولیه یاژنیکوماستی در مردان (بزرگی بیش از حد پستان)، شاخص‌های قوی برای آنالیز CMA به عنوان اولین مرحله تحقیق می‌باشند. این روش می‌تواند تشخیص برای سندرم ترنر (X,۴۵) و یا سندرم کلاین فلتر



شکل ۳۳-۱۷ علائم پوستی Xeroderma pigmentosum با چندین سرطان پوستی ملانوما و غیر ملانومایی

شکل ۳۴-۱۷ آماده سازی کروموزومی، نشان دهنده تبادلات کروماتیدهای خواهری

(47,XXY) فراهم سازد. متناوباً یک نتیجه CMA طبیعی عامل محرک جستجو برای سایرتوضیحات احتمالی نظیر ناهنجاری اندوکرین می‌باشد. اگرچه حالت موزائیسم قابل تشخیص در بافت دیگر نیزباید مورد توجه قرار گیرد.

ناباروری و سقط مکرر

ناباروری‌های غیرارادی و غیر قابل توضیح بایستی مطالعات کروموزومی و CMA را به دنبال داشته باشد، به خصوص اگر تحقیقات نشان دهنده شواهدی از آزواسپرمی Azoospermia در مرد باشد. حداقل ۵% از چنین مردانی مبتلا به کلاین فلتر هستند. به‌ندرت یک بازآرایی‌پیچیدهٔ کروموزومی مانند جابه‌جایی می‌تواند باعث بروز اختلال مکانیکی شدید در میوز شود که شکست کامل گامتوژنز را در پی دارد.

برخی از زوجین سقط‌های مکرر (که معمولا بیش از ۳ سقط خودبخودی تعریف می‌شود) را تجربه می‌کنند. اغلب هیچ توضیحی برای این مورد وجود ندارد و بسیاری از این گونه زوج‌ها بارداری‌های موفقیت آمیزی را در آینده دارند. با این حال در ۶-۳ % موارد، یکی از همسران، یک بازآرایی کروموزومی را دارند که فرد مستعد عدم تعادل شدید به علت تفکیک نادرست در میوز،می باشد. در نتیجه اکنون یک روش استاندارد برای چنین زوج‌هایی ارائه آنالیز کروموزومی می‌باشد.

مرده‌زایی / مرگ در دوره‌ی نوزادی بدون دلیل

وجود عقب‌افتادگی در رشد و حداقل یک ناهنجاری مادرزادی در مرده زایی یا مرگ نوزادی، شاخصی برای مطالعات CMA براساس آنالیز خون یا پوست جمع آوری شده از نوزاد، که پیش از مرگ یا بلافاصله پس از آن گرفته می‌شود، صورت می‌پذیرد. فیبروبلاست‌های پوستی همچنان تا چند روز پس از مرگ زنده می‌مانند. در مواردی از مرده‌زایی و مرگ نوزاد که در آن هیچ ناهنجاری مادرزادی یا ویژگی‌های بدشکلی وجود ندارد، شانس یک یافته‌ی مثبت در CMA، اندک است و توالی‌یابی اگزوم در این موارد مورد توجه قرار می‌گیرد.

بدخیمی و سندرم‌های شکست کروموزومی

انواع خاصی از لوسمی و بسیاری از تومورهای جامد، مانند رتینوبلاستوما و تومور ویلمز، با عدم تعادل و بازارایی کروموزوم‌ها مرتبط هستندکه دارای ارزش تشخیصی و پیش‌آگهی می‌باشند. علائم بالینی نشان دهنده سندرم شکست کروموزومی مانند ترکیبی از حساسیت به نور و کوتاهی اندازه، با مطالعات نقاط شکست کروموزومی مانند آنالیز تبادلات کروماتیدهای خواهری مشخص می‌شود.

مفاهیم بنیادی

۱- ناهنجاری‌های کروموزومی ۵۰% از تمام سقطهای خودبه خودی را تشکیل می‌دهند و در ۰/۵ % تا ۱/۰ % از همه ی نوزادان تازه متولدشده وجود دارد.

۲- سندرم داون شایع‌ترین سندرم کروموزومی اتوزومال است و ارتباطی قوی را بین افزایش بروز و افزایش سن مادر نشان می‌دهد. علت حدود ۹۵% سندرم‌های داون، تریزومی ۲۱ است. مطالعات کروموزومی در تمام موارد، ضروری است، موارد نادر اما مهم ناشی از جابه‌جایی‌های نامتعادل خانواده روبرت سونین قابل شناسایی می‌باشد.

۳- تعداد افزاینده‌ای از سندرم‌های زیرحذفی و ریز مضاعف شدگی کروموزوم شناسایی شده‌اند. اینها در تعیین نقشه ژنی وافزایش میزان درک مکانیسم‌های ژنتیکی زمینه‌ای مانند نقش‌گذاری کمک کرده‌اند. زیرحذف‌های کروموزوم ۱۵q در هر دوی سندرم آنجلمن و پرادر-ویلی یافت شده که به ترتیب دارای منشأ مادری و پدری هستند.

۴- تریپلوئیدی، یافته‌ای شایع درمواد باقی مانده سقطهای خودبه خودی است اما در یک نوزاد زنده متولدشده،به ندرت اتفاق می‌افتد. برخی از کودکان مبتلا به موزائیسم دی پلوئیدی/ تریپلوئیدی دارای مشکلات یادگیری و دارای نواحی بدون رنگیزه هستند. وضعیتی که به، هایپوملانوز اتیو (Ito) نامیده می‌شود.

۵- ناهنجاریهای کروموزوم جنسی شامل سندرم کلاین فلتر (XXY,۴۷)، سندرم ترنر (X,۴۵)، سندرم (XXY ,۴۷) XYY و سندرم X سه‌گانه XXX می‌باشد. در تمام این سندرم‌ها، سطح هوشی طبیعی است و یا کاهش خفیفی را نشان می‌دهد. ناباروری پیامد همیشگی سندرم‌های کلاین فلتر و ترنر است. اما در سندرم‌های XYY و X سه‌تایی، باروری طبیعی است.

۶- سندرم X شکننده، شایع‌ترین علت ارثی مشکلات یادگیری است که با یک جایگاه شکننده روی بازوی بلند کروموزوم X همراه است و وراثت وابسته به X تغییر یافته را نشان می‌دهد. مردان مبتلا دارای مشکلات یادگیری متوسط تا شدید می‌باشند.زنان حامل می‌توانندمشکلات یادگیری خفیف نشان دهند در سطح مولکولی، افزایش تکرار سه تایی CGG دارد که می‌تواند به صورت پیش جهش یا جهش کامل وجود داشته باشد.

۷- سندرم‌های شکست کروموزومی، ناهنجاری مغلوب اتوزومال نادری هستند که با افزایش شکست کروموزومی در سلول‌های کشت داده شده و افزایش تمایل به نئوپلازی، مانند لوسمی و لنفوم، شناخته می‌شوند. اینها به علت نقایص بنیادی در ترمیم DNA به وجود می‌آیند.

۸. کاریوتایپ استاندارد هنوز در تحقیقات ژنتیکی جایگاهی دارد اما این تکنیک تا حد زیادی با ریزآرایه کروموزومی (CMA)، یعنی سیتوژنتیک مولکولی جایگزین شده است. تحولات کنونی در زیاد فناوری توالی‌یابی نسل بعدی به احتمال جایگزین CMA در زمان مناسب می‌شود

سناریو بالینی ۱

شما پسر ۶ ساله‌ای را بررسی می‌کنید که دارای ناتوانی ذهنی عمیق همراه با تاخیر نقاط عطف حرکتی می‌باشد اما اکنون مستقل راه می‌رود. او سابقه تشنج‌های طولانی‌مدت از دوران نوزادی دارد که اکنون به خوبی با داروی ضدصرع کنترل می‌شود، گفتار او تقریباً شامل ۱۰ کلمه واحد است، دارای ویژگی‌های بدشکلی ملایم با دور سر با اندازه ۵ صدک است و احتمال هیپوژنیتالیسم (آلت تناسلی بسیار کوچک، اما حضور بیضه‌ها شناسایی شده‌اند) وجود دارد. رفتار او در خانه به شدت خشن است. نتیجه ریزآرایه کروموزوم (CMA) یک ریزحذف در ۱۵q۱۱,۲ را نشان می‌دهد. آزمایش از والدین نشان می دهد که این بیماری از پدر به ارث رسیده است و پدر پسر در محیط مدرسه، مشکلات آموزشی داشته است. او هرگز تشنج نداشته و می‌تواند شغل خود را به عنوان باغبان حفظ کند. این یافته CMA را در خانواده چگونه تفسیر می‌کنید؟

سناریو بالینی ۲

با دختری ۱۰ ساله‌ای به همراه والدینش در کلینیک مواجه می‌شوید. او یکی از کوتاه‌قدترین بچه‌های کلاس مدرسه‌اش است، اما پیشرفت تحصیلی معقولی بدون نگرانی دارد. او به طور آشکار بد شکلی را نشان نمی‌دهد. والدین توضیح می دهند که کروموزوم‌های او در سن ۱/۲ ۲ سالگی به دلیل نگرانی در مورد رشد او مورد آزمایش قرار گرفتند. این کاریوتایپ XXX ۴۷, را نشان داد. به والدین گفته شد که او ممکن است مشکلات رفتاری داشته باشد، اما انتظار می‌رود که در مدرسه پیشرفت رضایت بخشی داشته باشد. او به احتمال زیاد در نهایت نسبت به سن خود قد بلندی خواهد داشت و می‌تواند به طور معمول بچه دار شود. علاوه بر این، هیچ خطر خاصی وجود ندارد که فرزندان او دچار ناهنجاری کروموزومی شوند. شما به او آزمایش اسمیر باکال یا بیوپسی پوست را پیشنهاد می‌کنید تا آنالیز کروموزومی را در بافتی غیر از خون بررسی کند. دلیل این امر چیست و چه چیزی را می توان یافت؟

فصل ۱۸

نقص‌های مادرزادی متابولیسمی

زندگی ... ارتباط بین مولکول‌ها ست.

"لینوس پائولینگ"

وجود هویت شیمیایی از ضرورت اختصاصیت شیمیایی پیروی می‌کند، اما باید انتظار داشته باشیم که تفاوت بین افراد هنوز بسیار ظریف و تشخیص آن دشوار باشد.

آرچیبالد گارود (۱۹۰۸)

در این فصل ما به بیماری‌های متابولیکی یا بیوشیمیایی تک ژنی همچون بیماری‌های میتوکندریایی، که اغلب به‌عنوان نقص‌های مادرزادی متابولیسم (IEM) شناخته می‌شوند، می‌پردازیم. فقط یک مرور کلی امکان‌پذیر است، زیرا طیف بیماری‌های شناخته شده گسترده است. در آغاز قرن بیستم، مفهوم «فردیت شیمیایی» را گارود (Garrod) مطرح نمود، که به نوبه خود منجر به درک مفهوم IEMs شد. بیدل و تاتوم (Beadle and Tatum)، حدود ۳۰ سال بعد، این ایده را رواج دادند که چه در انسان و چه در هر ارگانیسم دیگری، فرآیندهای متابولیسمی طی مراحلی پیش می‌رود. آن‌ها پیشنهاد کردند که هر مرحله توسط یک آنزیم خاص، که به نوبه خود محصول یک ژن خاص است، کنترل می‌شود. این حالت به‌عنوان مفهوم یک ژن-یک آنزیم (یا پروتئین) یاد می‌شود. بیش از ۶۰۰ IEM، که می‌توان آن‌ها را بر اساس کلاس اصلی متابولیت، مسیر متابولیسمی، عملکرد آنزیم یا اندامک سلولی دخیل طبقه‌بندی کرد، شناخته شده است. جدول ۱-۱۸ اقتباسی از طبقه بندی انجمن مطالعه IEMs را نشان می‌دهد. در یک مطالعه طولانی‌مدت اساسی روی کودکان مبتلا به IEM در بریتیش کلمبیا که در سال ۲۰۰۰ منتشر شد، میزان بروز کلی IEM در جمعیت، تقریباً ۴۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده بود و تخمین زده شد که این تقریباً ۱۵% ازکل موارد اختلالات تک ژنی در جمعیت آن‌ها را تشکیل می‌دهد. اکثر IEMها از الگوی توارث اتوزومال مغلوب (AR) یا وابسته به X (XL) مغلوب پیروی می‌کنند، در حالی که تعداد کمی از الگوی توارث اتوزومال غالب (AD) و موارد ناشی از جهش‌های میتوکندریایی از توارث مادری پیروی می‌کنند. در IEMهای اتوزومی، پروتئین معیوب در بیشتر موارد یک آنزیم قابل انتشار می‌باشد و معمولاً فعالیت باقیمانده کافی در حالت هتروزیگوت (با جهش فقدان عملکرد) وجود دارد، تا آنزیم در اکثر شرایط‌ها به طور طبیعی عمل کند. با این حال، اگر واکنش توسط یک آنزیم محدود کننده سرعت کاتالیز شده باشد (جهش عدم کفایت هاپلوئیدی) یا محصول ژن بخشی از یک کمپلکس چندزیرواحدی باشد (جهش منفی غالب)، تظاهرات بیماری می‌تواند در حالت هتروزیگوت نمایان شود که از توارث AD پیروی می‌کند.

از آنجایی که در تظاهرات بالینی بسیاری از IEMها شباهت زیادی وجود دارد، بررسی شروع سستی زودهنگام، استفراغ، هیپوتونی، تأخیر در رشد عصبی و تشنج، معمولاً بر روی غربالگری متابولیسمی متمرکز است؛ این شامل اندازه‌گیری بنیادی ماهیت شیمیایی خون و الکترولیت‌ها از جمله گلوکز و لاکتات، تست‌های عملکرد کبد، کلیه و تیروئید، اسیدهای آمینه، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (GAGs) و آنزیم‌های لیزوزومی (گلبول‌های سفید) است، که به طور فزاینده‌ای توسط آنالیز توالی‌یابی مستقیم ژن یا کل اگزوم/ ژنوم (WES/WGS) پشتیبانی می‌شود. به طور اجتناب ناپذیری علاقه زیادی به غربالگری نوزادان توسط WES/WGS، که در دسترس است، وجود دارد؛ دقیقاً به این دلیل که تشخیص زودهنگام در طیفی از بیماری‌های متابولیسم نادر (که ممکن است توسط غربالگری لکه‌های خونی نوزادان پوشش داده نشود) می‌تواند به مداخله غذایی زودهنگام، پیشگیری یا حداقل بهبود عواقب طولانی مدت منجر شود. این رویکرد

جدول ۱-۱۸ طبقه بندی نقص‌های مادرزادی متابولیسم

۱ ناهنجاری‌های متابولیسم اسید آمینه و پپتیدها
- ۱,۱ ناهنجاری‌های چرخه اوره و هیپرآمونمی‌های ارثی
- ۱,۲ اسیدوری‌های اورگانیک (آلی)
- ۱,۳ متابولیسم آمینواسیدهای شاخه دار (غیر از اسیدوری‌های آلی)
- ۱,۴ متابولیسم فنیل آلانین یا تیروزین
- ۱,۵ متابولیسم اسیدهای آمینه سولفوردار
- ۱,۶ متابولیسم هیستیدین، تریپتوفان یا لیزین
- ۱,۷ متابولیسم سرین، گلایسین یا گلیسرات
- ۱,۸ متابولیسم اورنیتین یا پرولین
- ۱,۹ انتقال اسید آمینه
- ۱,۱۰ متابولیسم اسیدهای آمینه
- ۱,۱۱ چرخه گاما گلوتامیل
- ۱,۱۲ متابولیسم سایر پپتیدها

۲ ناهنجاری‌های متابولیسم کربوهیدرات
- ۲,۱ متابولیسم گالاکتوز
- ۲,۲ متابولیسم فروکتوز
- ۲,۳ متابولیسم پنتوز
- ۲,۴ متابولیسم گلیسرول
- ۲,۵ متابولیسم گلیوزیلات
- ۲,۶ انتقال گلوکز
- ۲,۷ گلوکونئوژنز
- ۲,۸ ناهنجاری‌های ذخیره گلیکوژن
- ۲,۹ سایر ناهنجاری‌های کربوهیدراتی

۳ ناهنجاری‌های متابولیسم اسید چرب و اجسام کتونی
- ۳,۱ لیپولیز
- ۳,۲ انتقال کارنیتین و چرخه کارنیتین
- ۳,۳ اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندریایی
- ۳,۴ متابولیسم اجسام کتونی
- ۳,۵ متابولیسم سایر اسیدهای چرب و اجسام کتونی

۴ ناهنجاری‌های متابولیسم انرژی
- ۴,۱ متابولیسم پیرووات
- ۴,۲ چرخه اسید سیتریک
- ۴,۳ زنجیره تنفسی میتوکندریایی
- ۴,۴ انتقال غشای میتوکندریایی
- ۴,۵ ناهنجاری‌های میتوکندریایی نامشخص
- ۴,۶ متابولیسم کراتین
- ۴,۷ سایر متابولیسم انرژی

جدول ۱-۱۸ طبقه بندی نقص‌های مادرزادی متابولیسم

۵ ناهنجاری‌های متابولیسم پورین ها، پیریمیدین‌ها و نوکلئوتیدها
- ۵,۱ متابولیسم پورین‌ها
- ۵,۲ متابولیسم پیریمیدین‌ها
- ۵,۳ متابولیسم نوکلئوتیدها

۶ ناهنجاری‌های در متابولیسم استرول ها
- ۶,۱ بیوسنتز استرول
- ۶,۲ بیوسنتز اسیدهای صفراوی
- ۶,۳ متابولیسم و انتقال اسیدهای صفراوی
- ۶,۴ متابولیسم سایر استرول‌ها

۷ اختلالات متابولیسم پورفیرین و هم

۸ اختلالات متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین
- ۸,۱ هایپرکلسترولمی ارثی
- ۸,۲ هایپرتری گلیسیریدمی ارثی
- ۸,۳ هایپرلیپیدمی ترکیبی ارثی
- ۸,۴ متابولیسم لیپوپروتئین با چگالی بالا
- ۸,۵ هیپولیپیدمی ارثی
- ۸,۶ متابولیسم سایر لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها
- ۸,۷ ناهنجاری‌های نامشخص متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین

۹ ناهنجاری‌های مادرزادی گلیکوزیلاسیون و سایر ناهنجاری‌های تغییرات پروتئین
- ۹,۱ N-گلیکوزیلاسیون پروتئین
- ۹,۲ O-گلیکوزیلاسیون پروتئین
- ۹,۳ گلیکوزیلاسیون لنگر گلیکواسفنگولیپید و گلیکوزیل فسفاتیدیل لینوزیتول
- ۹,۴ سایر مسیرهای گلیکوزیلاسیون و گلیکوزیلاسیون چندگانه
- ۹,۵ یوبی کوئیتینیلاسیون پروتئین
- ۹,۶ سایر اختلالات اصلاح پروتئین

۱۰ ناهنجاری‌های لیزوزومی
- ۱۰,۱ موکوپلی ساکاریدوزها
- ۱۰,۲ الیگوساکاریدوزها
- ۱۰,۳ اسفنگولیپیدوزها
- ۱۰,۴ سروئید لیپوفوسینوزهای عصبی
- ۱۰,۵ ناهنجاری‌های انتقال لیزوزومی
- ۱۰,۶ سایر ناهنجاری‌های لیزوزومی

جدول ۱-۱۸ طبقه بندی نقص‌های مادرزادی متابولیسم

۱۱ ناهنجاری‌های پراکسیزومی
- ۱۱,۱ بیوژنز پراکسی زوم
- ۱۱,۲ کندرودیسپلازی پانکتاتا ریزوملیک
- ۱۱,۳ اکسیداسیون آلفا، بتا و امگا پراکسیزومی
- ۱۱,۴ سایر ناهنجاری‌های پراکسیزومال

۱۲ ناهنجاری‌های متابولیسم انتقال دهنده‌های عصبی (Neurotransmitter)
- ۱۲,۱ متابولیسم بیوژنیک آمین‌ها
- ۱۲,۲ متابولیسم گاما آمینوبوتیرات

۱۳ ناهنجاری‌های متابولیسم ویتامین‌ها و کوفاکتورها (غیر پروتئینی)
- ۱۳,۱ متابولیسم و انتقال فولات
- ۱۳,۲ متابولیسم، انتقال و جذب کوبالامین
- ۱۳,۳ متابولیسم پترین
- ۱۳,۴ متابولیسم و انتقال ویتامین D
- ۱۳,۵ متابولیسم بیوتین
- ۱۳,۶ متابولیسم پیریدوکسین
- ۱۳,۷ متابولیسم تیامین
- ۱۳,۸ متابولیسم کوفاکتور مولیبدنوم
- ۱۳,۹ سایر ویتامین‌ها و کوفاکتورها

۱۴ ناهنجاری‌ها در متابولیسم عناصر کمیاب و فلزات
- ۱۴,۱ متابولیسم مس
- ۱۴,۲ متابولیسم آهن
- ۱۴,۳ متابولیسم روی
- ۱۴,۴ متابولیسم فسفات، کلسیم و ویتامین D
- ۱۴,۵ متابولیسم منیزیم
- ۱۴,۶ سایر فلزات و عناصر کمیاب

۱۵ ناهنجاری‌ها و واریانت‌ها در متابولیسم زنوبیوتیک‌ها
- ۱۵,۱ اکسیداسیون با واسطه سیتوکروم P450
- ۱۵,۲ سایر آنزیم‌های اکسیدکننده زنوبیوتیک‌ها
- ۱۵,۳ کانژوگاسیون زنوبیوتیک‌ها
- ۱۵,۴ انتقال زنوبیوتیک‌ها

به دلیل دشواری تفسیر جهش‌های با اهمیت نامشخص، باید با احتیاط انجام شود، و در حوزه IEM، آزمایشات بیوشیمیایی تاییدی همچنان نقش حیاتی خواهند داشت.

ناهنجاری‌های متابولیسم اسید آمینه و پپتید

این گروه بزرگ از IEMها دارای زیرمجموعه‌های بسیاری است (جدول ۱-۱۸ را ببینید)، و ما در این فصل مواردی که شناخته شده‌تر هستند را بررسی می‌کنیم.

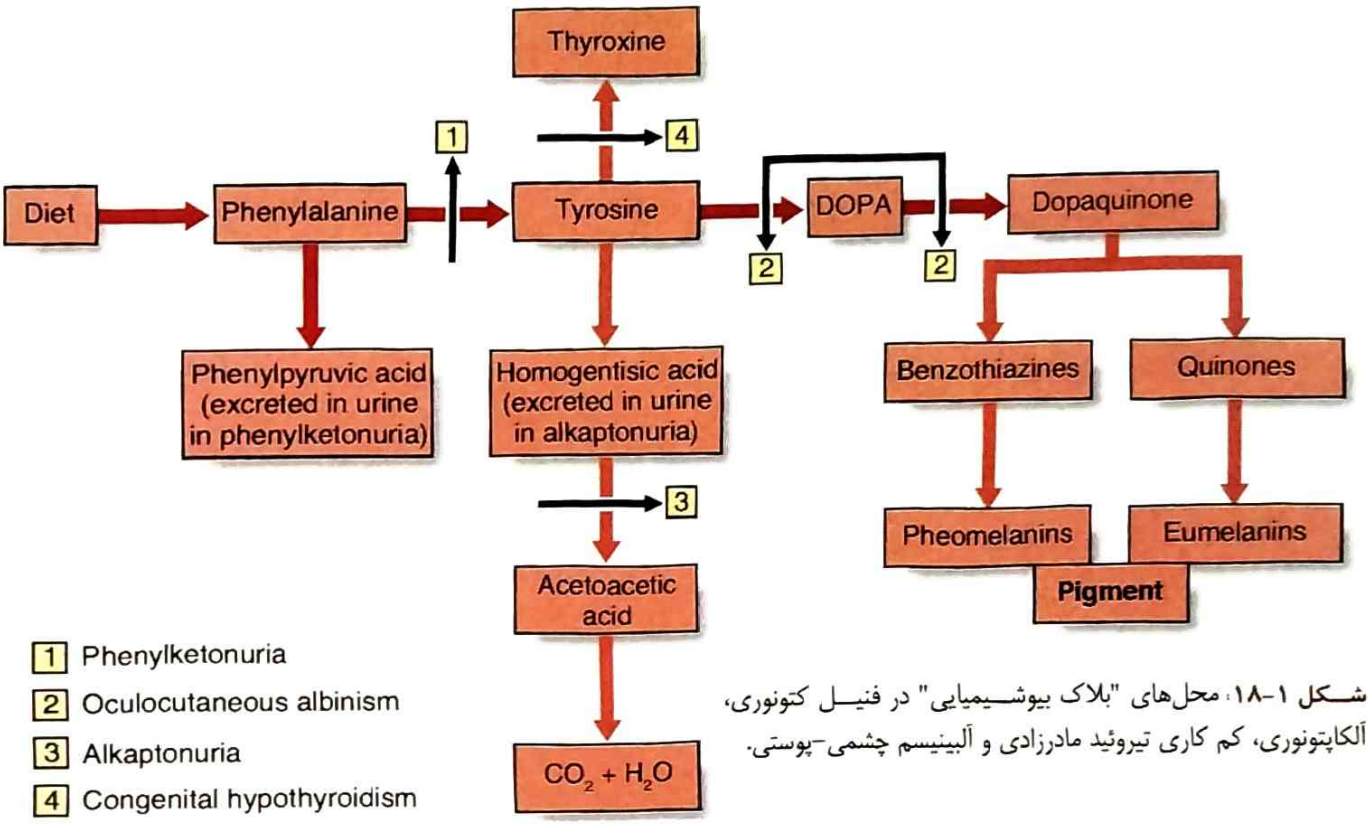
ناهنجاری‌های متابولیسم فنیل آلانین و تیروزین

فنیل کتونوری (Phenylketonuria)

کودکان مبتلا به فنیل کتونوری (PKU)، اگر درمان نشوند، به شدت از نظر ذهنی دچار اختلال شده و اغلب دچار تشنج می‌شوند. نقص آنزیم مورد نیاز برای تبدیل فنیل آلانین به تیروزین، فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH)، وجود دارد که باعث ایجاد یک سد ژنتیکی[1] در مسیر متابولیسمی می‌شود (شکل ۱-۱۸). PKU اولین ناهنجاری ژنتیکی در انسان بود که در سال۱۹۵۳ توسط جرویس نشان داده شد که ناشی از نقص آنزیمی خاص است. در نتیجه این نقص آنزیمی، فنیل آلانین تجمع می‌یابد و به فنیل پیروویک اسید و سایر متابولیت‌هایی که از طریق ادرار دفع می‌شوند، تبدیل می‌شود. سد آنزیمی منجر به کمبود تیروزین و در نتیجه کاهش تولید ملانین می‌شود و بنابراین کودکان مبتلا اغلب موهای بور و چشمان آبی دارند (شکل ۱۸-۲). علاوه بر این، مناطقی از مغز که معمولاً رنگدانه دارند، مانند ماده سیاه[2] نیز ممکن است فاقد رنگدانه باشند.

درمان فنیل کتونوری یک روش واضح و معمول برای درمان کودکان مبتلا به PKU جایگزینی آنزیم از دست رفته می‌باشد، اما این اقدام به راحتی امکان‌پذیر نیست. Bickel، تنها ۱ سال پس از شناسایی نقص آنزیم، پیشنهاد کرد که با حذف فنیل آلانین از رژیم غذایی، PKU را می‌توان درمان کرد و این اثبات شده است که موثر می‌باشد. درصورتی که PKU در دوران نوزادی در زمان مناسبی تشخیص داده شود، می‌توان از عقب ماندگی ذهنی، با ارائه یک رژیم غذایی با فنیل آلانین محدود جلوگیری کرد. نمی‌توان فنیل آلانین را به طور کامل از رژیم غذایی حذف کرد، زیرا یک اسید آمینه ضروری است. با نظارت بر سطح فنیل آلانین در خون، می‌توان مقادیر کافی برای تامین نیازهای طبیعی را

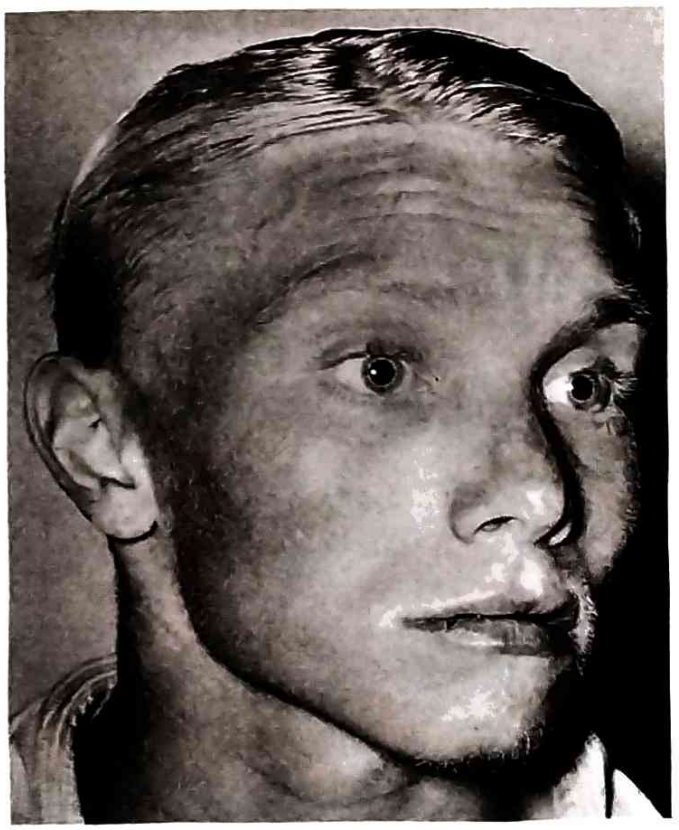
1- Genetic block
2- Substantia nigra



شکل ۱-۱۸: محل‌های "بلاک بیوشیمیایی" در فنیل کتونوری، آلکاپتونوری، کم کاری تیروئید مادرزادی و آلبینیسم چشمی-پوستی.

تامین کرد و در عین حال از سطوح سمّی منجر به آسیب مغزی، جلوگیری کرد. پس از تکمیل رشد مغز، محدودیت‌های رژیم غذایی را می‌توان از نوجوانی به بعد کاهش داد. اختلالات ذهنی که در کودکان مبتلا به PKU مشاهده می‌شود، احتمالاً ناشی از سطوح بالا و سمی فنیل آلانین و یا متابولیت‌های آن است، نه کمبود تیروزین، که مقادیر کافی از آن در یک رژیم غذایی طبیعی وجود دارد. ممکن است هر دو عوامل پیش و پس از تولد در افراد مبتلا به PKU درمان نشده، مسئول تاخیر رشد باشند.

تشخیص فنیل کتونوری PKU تقریباً ۱ نفر از هر ۱۰۰۰۰ نفر را در اروپای غربی تحت تأثیر قرار می‌دهد و اولین IEM بود که به طور معمول در نوزادان غربالگری شد. این آزمایش وجود متابولیت‌های حاصل شده از فنیل آلانین - اسید فنیل پیروویک - را در ادرار از طریق واکنش آن با کلرید آهن[1]، یا از طریق افزایش سطح فنیل آلانین در خون شناسایی می‌کند. آزمایش اخیر، که در ابتدا به عنوان آزمایش گوتری[2] شناخته می‌شد و اکنون به عنوان غربالگری لکه‌های خونی نوزادان شناخته می‌شود، شامل آنالیز خون نوزادان تازه متولد شده و مقایسه میزان رشد القا شده توسط نمونه، بر خلاف استانداردها، در سویه‌ای از باکتری Bacillus subtilis (باسیلوس سوبتیلیس) است، که برای رشد به



شکل ۲-۱۸: صورت یک مرد مبتلا به فنیل کتونوری؛ چهره‌ای بور دارد.

فنیل آلانین نیاز دارد. این تست با استفاده از انواع سنجش‌های بیوشیمیایی سطح فنیل آلانین جایگزین شده است.

1- Ferric chloride
2- Guthrie test

هتروژنیتی هایپر فنیل آلانینمی افزایش سطح فنیل آلانین در دوره نوزادی ممکن است نتیجه علل دیگری غیر از PKU باشند. به ندرت، نوزادان به بیماری‌ای به نام هایپر فنیل آلانینمی خوش‌خیم مبتلا می‌شوند که ناشی از عدم بلوغ موقتی سلول‌های کبدی در متابولیزه کردن فنیل آلانین است. درمان ضروری نیست، زیرا این کودکان در معرض خطر ابتلا به عقب ماندگی ذهنی نیستند. دو علت نادر اما جدی در ایجاد هایپرفنیل آلانینمی، که در آنها سطح آنزیم PAH طبیعی است، کمبود (۱) دی‌هیدروپتریدین ردوکتاز و (۲) دی هیدروبیوپترین سنتاز است. این دو آنزیم به سنتز تتراهیدروبیوپترین، یک کوفاکتور ضروری برای فعالیت طبیعی PAH، کمک می‌کنند. آنها به دلیل خطر بالای عقب ماندگی ذهنی علیرغم مدیریت رضایت بخش سطح فنیل آلانین، جدی‌تر از PKU کلاسیک هستند.

اساس جهش در فنیل کتونوری صدها جهش در ژن PAH شناسایی شده است. در گروه‌های جمعیتی خاص برخی از جهش‌ها شایع‌تر می‌باشد؛ و در مبتلایان PKU در اروپای غربی، جهش‌ها در پس زمینه تعداد محدودی از هاپلوتیپ‌های DNA یافت شده‌اند. با این حال، انواعی از جهش‌های مختلف منفرد در ارتباط با برخی از این هاپلوتیپ‌ها یافت شده‌اند.

فنیل کتونوری مادری کودکانی که از مادران مبتلا به PKU متولد می‌شوند، ممکن است حتی زمانی که مادرانشان در محدودیت‌های غذایی کاملاً کنترل شده قرار دارند، در معرض خطر افزایش ابتلا به عقب ماندگی ذهنی قرار بگیرند، پیشنهاد می‌کنند که کاهش توانایی مادر مبتلا به PKU در تامین مقادیر مناسب تیروزین به جنین در رحم، ممکن است باعث کاهش رشد مغز جنین شود. شروع محدودیت‌های غذایی قبل از بارداری مهم است.

آلکاپتونوری (Alkaptonuria)

آلکاپتونوری یک IEM مغلوب اتوزومی اولیه بود که توسط گارود (Garrod) توصیف شد. در این بیماری یک نقص در مسیر تجزیه هموجنتیسیک اسید، که متابولیت تیروزین می‌باشد، به دلیل کمبود آنزیم هموجنتیسات ۱،۲ دی اکسیژناز، کد شده توسط ژن HGD وجود دارد (شکل ۱-۱۸ را ببینید). در نتیجه، هموجنتیسیک اسید تجمع می‌یابد و به ادرار ترشح می‌شود که پس از قرار گرفتن در معرض هوا تیره می‌شود. در بافت‌های ویژه‌ای همچون موم گوش، غضروف و مفاصل رنگدانه تیره

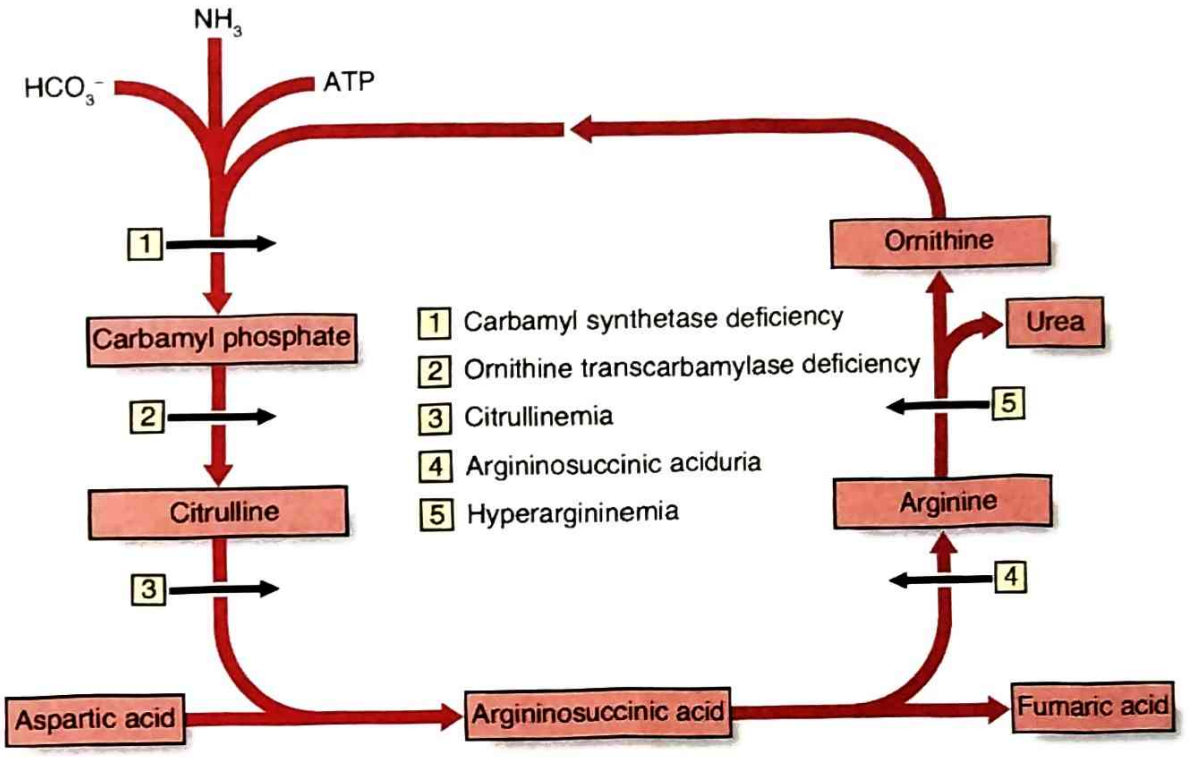
شکل ۳-۱۸: زالی چشمی-پوستی نوع ۱. (A) یک زن جوان قفقازی، که موهایش کاملاً سفید نیست زیرا میزان اندکی رنگدانه در موهای او تولید می‌شود (B) چشمان یک بیمار دیگر، به سفیدی ابروها و مژه‌ها، لوچی چشم‌ها و عبور نور از عنبیه‌اش توجه نمایید.

تجمع پیدا می‌کند، که به عنوان اکرونوز[1] شناخته می‌شود، که در مفاصل می‌تواند منجر به آرتریت در سنین بالاتر شود.

آلبینیسم چشمی (Oculocutaneous albinism)

زالی چشمی-پوستی (OCA) از توارث AR تبعیت می‌کند و ناشی از کمبود آنزیم تیروزیناز، که ساخت ملانین از تیروزین را کاتالیز می‌کند، می‌باشد (شکل ۱-۱۸ را ببینید). در OCA پوست، مو، عنبیه و قاعده چشم[2] فاقد رنگدانه است (شکل ۳-۱۸) و فقدان رنگدانه چشم منجر به ضعف بینایی (معمولاً در محدوده ۱۰۰\۱ ۲۰ تا ۲۰\۴۰۰) و حرکات آونگی چشم[3] کنترل نشده یا نیستاگموس می‌شود. کاهش رنگدانه‌های قاعده چشم منجر به تکامل نیافتن بخشی از شبکیه، لکه زرد[4]، برای بینایی دقیق و مسیریابی نادرست فیبرهای عصب بینایی در کیاسم شده که منجر به استرابیسموس[5]، کاهش دید استریوسکوپی و تغییر

1- Ochronosis
2- Ocular fundus
3- Nystagmus
4- Fovea
5- Strabismus



شکل ۴-۱۸، دیاگرامی که موقعیت خطاهای مادرزادی مختلف چرخه اوره را نشان می‌دهد

(تقاطع) پتانسیل‌های تحریک بینایی می‌شود.

هتروژنیتی درزالی چشمی-پوستی OCA از نظر ژنتیکی و بیوشیمیایی هتروژن می‌باشد. سلول‌های افراد مبتلا به زالی کلاسیک، فعالیت تیروزیناز قابل اندازه‌گیری ندارند به‌همین دلیل شکل تیروزیناز-منفی[1] نامیده می‌شوند. با این حال، در سلول‌های برخی از افراد مبتلا به این بیماری، فعالیت به جا مانده اما همراه با کاهش تیروزیناز دیده شده که تیروزیناز- مثبت[2] نامیده می‌شوند. از نظر بالینی، این موضوع معمولاً با تکوین متغیر رنگدانه در مو و پوست براساس سن، مشخص می‌گردد. هر دو نوع به عنوان OCA نوع ۱، مرتبط با ژن تیروزیناز شناخته می‌شوند. OCA نوع ۱ ناشی از جهش‌هایی در ژن تیروزیناز (TYR) موجود در کروموزوم ۱۱q هستند، اما مطالعات پیوستگی در برخی از خانواده‌های مبتلا به زالی چشمی-پوستی تیروزیناز-مثبت، (نقص در) ژن تیروزیناز را به‌عنوان مسئول بیماری رد کرده‌اند. برخی دارای جهش در ژن P هستند، که همولوگ انسانی ژنی در موش به نام pink-eyed dilution یا به اختصار pink-eye می‌باشد که بر روی کروموزوم ۱۵q قرار دارد. این ژن OCA نوع ۲ نامیده می‌شود. OCA3 منتسب به جهش در ژن کد کننده پروتئین مربوط به تیروزیناز ۱ (TYRP1)، در کروموزوم ۹p۲۳، و همچنین چهار مکان دیگر که در آن‌ها ژن‌های اثرگذار[3] شناسایی شده‌اند، می‌باشد. این‌ها اغلب اشکال خفیف زالی هستند.

ناهنجاری‌های چرخه اوره

چرخه اوره[4] یک مسیر متابولیسمی پنج مرحله‌ای می‌باشد، که اساساً در سلول‌های کبدی به منظور برداشت نیتروژن زائد مربوط به گروه‌های آمین اسیدهای آمینه حاصل از تجزیه طبیعی پروتئین‌ها، صورت می‌پذیرد. این مسیر دو مولکول آمونیاک و یک بی‌کربنات را به اوره تبدیل می‌کند (شکل ۴-۱۸). نقایص آنزیم‌های موجود در چرخه اوره منجر به عدم تحمل پروتئین می‌شود که ناشی از تجمع آمونیاک در بدن می‌باشد؛ به این حالت هایپرآمونمی[5] (افزایش آمونیاک) می‌گویند. افزایش مقادیر آمونیاک برای سیستم عصبی مرکزی سمی است و می‌تواند منجر به کما[6] شود، به‌علاوه در صورت عدم درمان، برخی ناهنجاری‌های چرخه اوره در دوران نوزادی در موارد شدید سبب مرگ می‌شوند. ناهنجاری‌های مختلف چرخه اوره در مجموع کمیاب و به‌صورت مجزا نادر می‌باشند، تمامی این ناهنجاری‌ها به‌صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسند، به استثناء نقص اورنیتین ترانس کربامیلاز که وابسته به X می‌باشد. سایر بیماری‌های این گروه عبارتند از

1- Tyrosinase-negative
2- Tyrosinase positive
3- Causative genes
4- Urea cycle
5- Hyperammonemia
6- Coma

شکل ۵-۱۸، یک خانم مبتلا به هموسیستینوری، با علائم در رفتگی عدسی چشم از سنین جوانی و برای سال‌ها تصور می‌شد که وی مبتلا به سندرم مارفان است. (A) فیزیکِ به ظاهر مارفانوئید وی (دست‌ها و پاهای بلند). (B) خصوصیات چهره وی، که ممکن است همچون سندرم مارفان نیز باشد.

سیترولینمی، آرژینوسوکسینیک اسیدوری و سندرم هایپرآمونمی-هایپراورنیتینمی-هموسیترولینوری[1].

ناهنجاری‌های متابولیسم اسیدهای آمینه سولفوردار

هموسیستینوری (*Homocystinuria*)

هموسیستینوری یک نقص مادرزادی متابولیسمِ اسیدهای آمینه سولفوردار می‌باشد که در اثر نقص سیستاتیونین بتا سنتاز[2] ایجاد می‌شود و از توارث AR تبعیت می‌کند. این بیماری با ناتوانی در یادگیری، تشنج، ترومبوفیلی، پوکی استخوان، اسکولیوز، فرورفتگی جناغ سینه[3]، انگشتان بلند دست و پا (آراکنوداکتیلی) (شکل ۵-۱۸) و همچنین دررفتگی عدسی‌های چشم مشخص می‌شود. بنابراین ویژگی‌های بدنی شبیه به سندرم مارفان با توارث AD است. غربالگری هموسیستینوری با استفاده از آزمایش سیانید نیتروپروساید امکان‌پذیر است که وجود افزایش سطح هموسیستین ادراری را تشخیص می‌دهد. تشخیص با افزایش سطح هموسیستین پلاسما و آنالیز جهش ژن CBS تایید می‌شود.

درمان شامل رژیم غذایی کم متیونین همراه با مکمل سیستین است. نسبتی از افراد مبتلا به هموسیستینوری به کوفاکتور آنزیمی پیریدوکسین (یعنی شکل پاسخگو به پیریدوکسین) پاسخ می‌دهند. برخی از افراد مبتلا دارای جهش‌هایی در ژن‌هایی هستند که منجر به نقص آنزیم‌های دخیل در سنتز کوفاکتورهای سیستاتیونین بتا سنتاز می‌شود.

اسیدوری‌های آلی

گلوتاریک اسیدوری I

گلوتاریک اسیدوری نوع I (نقص دهیدروژناز گلوتاریل CoA) و نوع II (نقص دهیدروژناز چندگانه آسیل کوآ) به عنوان مثال‌هایی از اسیدوری آلی مطرح می‌باشند که حد واسط اکسیداسیون اسید چرب می‌باشد (به اختلالات میتوکندریایی مراجعه کنید). ماکروسفالی در بدو تولد به چشم می‌خورد و نوزادان دچار عود آنسفالوپاتی همراه با اسپاسم، دیستونی، تشنج و تاخیر تکوینی می‌شوند. درمان با محدودیت غذایی اسیدهای آمینه گلوتاریژنیک (لیزین، تریپتوفان و هیدروکسی لیزین) انجام می‌شود. از آنجایی که این بیماری در جمعیت Old Order Amish

1-Hyperammonemia-hyperornithinemia-homocitrullinuria syndrome
2- Cystathionine β synthase
3- Pectus excavatum

در پنسیلوانیا رایج است، غربالگری نوزادان در این منطقه عرضه شده است.

متیل مالونیک و پروپیونیک اسیدوری

این دو ناهنجاری به ترتیب ناشی از نقص آنزیم‌های متیل مالونیل- CoA موتاز و پروپیونیل- CoA کربوکسیلاز می‌باشند. نقص آنزیمی منجر به انباشت متابولیت‌های اسید آلی سمی ناشی از دِآمیناسیون اسیدهای آمینه ویژه، اسیدهای چرب بلند زنجیره خاص و زنجیره‌های جانبی کلسترول میگردد. کودکان مبتلا، حالت‌های دوره‌ای از تغذیه ضعیف، استفراغ و بی‌حالی همراه با اسیدوز متابولیک شدید، تعداد کم گلبول‌های سفید (نوتروپنی)، تعداد کم پلاکت‌ها (ترومبوسیتوپنی)، قند خون پایین (هایپوگلیسمی) و سطوح بالای آمونیاک خون (هایپرآمونمی) را نشان می‌دهند. این عارضه‌ها اغلب به دلیل دیگر بیماری‌های همزمان یا افزایش دریافت پروتئین تشدید می‌شوند و پس از چنین حالت‌های عود بیماری، کودکان مبتلا مهارت‌های تکوینی خود را از دست می‌دهند. در زمان عود بیماری، سطوح پلاسمایی گلیسین (هایپرگلیسینمی) در خون بالا است. درمان حملات حاد بیماری شامل درمان هر گونه عفونت، جایگزینی مایعات بدن، اصلاح اسیدوز متابولیک و منع مصرف پروتئین است. درمان پیشگیرانه طولانی مدت شامل محدود کردن دریافت پروتئین و تشخیص سریع و مدیریت هر گونه بیماری عودکننده است. نسبتی از افراد مبتلا به اسیدمی پروپیونیک به بیوتین پاسخ می‌دهند، در حالی که افراد مبتلا به اسیدمی متیل مالونیک به ویتامین B12 حساس می‌باشند.

اسیدوری متیل گلوتاکونیک (سندرم بارت)

سندرم بارت[1]، یا به بیان دقیق " اسیدوری ۳ متیل گلوتاکونیک نوع "II که به عنوان میوپاتی قلبی-اسکلتی وابسته به (X XL) نیز شناخته می‌شود، با کاردیومیوپاتی اتساعی مادرزادی، از جمله فیبروالاستوز آندوکاردیال مشخص می‌گردد. همچنین یک میوپاتی عمومی است که همراه با افزایش سطح لیپید عضلات اسکلتی، و تاخیر در رشد و نوتروپنی رخ می‌دهد. افزایش ۵ تا ۲۰ برابری اسید ۳ متیل گلوتاکونیک در ادرار (MGC3) و همچنین افزایش متوسط ۳ متیل گلوتاریک اسید و ۲ اتیل هیدراکریلیک اسید در ادرار معمولاً وجود دارد. با این حال، سطوح MGC 3، و همچنین نوتروپنی، می‌توانند نوسان داشته باشند، اگرچه برای دستیابی به یک تشخیص مفید هستند.

1- Barth Syndrome

جهش‌هایی در ژن G۴,۵ (TAZ) در Xq۲۸ رخ می‌دهد، و تصور می‌شود که بازسازی کاردیولیپین در غشای داخلی میتوکندری پیامد پاتولوژیک است.

اختلالات متابولیسم آمینو اسیدهای شاخه‌دار

آمینو اسیدهای شاخه دار ضروری لوسین، ایزولوسین و والین، در بخشی از مسیرهای متابولیسم خود اشتراک دارند. نقص در آنزیم دخیل منجر به بیماری ادرار شربت افرا[2] می‌گردد.

بیماری ادرار شربت افرا

نوزادان تازه متولدشده مبتلا به این ناهنجاری اتوزومال مغلوب در هفته اول زندگی دچار استفراغ به همراه تغییر تون صدا[3] می‌شوند و در صورت عدم درمان، مرگ طی چند هفته اول زندگی رخ می‌دهد. این نام از بوی ادرار، که شبیه به بوی شربت افرا می‌باشد، گرفته شده است. این ناهنجاری به‌دلیل نقص کتواسید دکربوکسیلاز شاخه‌دار ایجاد می‌شود، که منجر به افزایش دفع اسیدهای آمینه شاخه‌دار والین، لوسین و ایزولوسین به درون ادرار می‌گردد؛ وجود این سه اسید آمینه شاخه‌دار ضروری در ادرار، پیشنهاد دهنده تشخیص است و با نشان‌دادن افزایش آن‌ها در خون، تشخیص بیماری تأیید می‌شود. درمان شامل محدودیت غذایی این سه آمینو اسید تا مقدار ضروری برای رشد است. افراد مبتلا به ویژه در ارتباط با بیماری‌هایی که منجر به تخریب کاتابولیتی پروتئین شده و همزمان رخ می‌دهند، مستعد وخیم‌تر شدن هستند.

اختلالات متابولیسم کربوهیدرات

نقایص مادرزادی متابولیسم کربوهیدرات نیز به دسته‌های زیادی تقسیم می‌شوند (جدول ۱-۱۸) و شامل اختلالات شناخته‌شده عدم تحمل‌ها نظیر عدم تحمل لاکتوز و یک ناهنجاری نادر برای دی‌ساکاریدها می‌باشد. قبل از در نظر گرفتن گروه بزرگی از اختلالات ذخیره گلیکوژن، بیماری‌های شناخته شده در اختلالات متابولیسم گالاکتوز و فروکتوز را بررسی می‌کنیم.

گالاکتوزمی کلاسیک

گالاکتوزمی[4] یک ناهنجاری اتوزومال مغلوب، ناشی از نقص آنزیم گالاکتوز- ۱ - فسفات یوریدیل ترانسفراز است که برای

2- Maple syrup urine disease
3- Alternating tone
4- Galactosemia

متابولیسم قند گالاکتوز رژیم غذایی ضروری می‌باشد. نوزادان مبتلا به گالاکتوزمی استفراغ، بی حالی و ضعف، نارسایی در رشد و یرقان در هفته دوم زندگی خود نشان می‌دهند. در صورت عدم درمان، عوارض دیگری مانند عقب ماندگی ذهنی، آب مروارید و سیروز کبدی ایجاد می‌شود. با تشخیص زودهنگام و تغذیه نوزادان با شیر جایگزین که حاوی گالاکتوز یا لاکتوز نیستند، می‌توان مانع ایجاد عوارض شد. تشخیص زودهنگام ضروری است و گالاکتوزمی را می‌توان در حضور مواد احیاءکننده در ادرار همراه با آزمایش اختصاصی برای گالاکتوز غربال نمود.

عدم تحمل ارثی فروکتوز

عدم تحمل ارثی فروکتوز[1] یک ناهنجاری اتوزومال مغلوب، ناشی از نقص آنزیم فروکتوز- ۱ - فسفات آلدولاز می‌باشد. فروکتوز رژیم غذایی در عسل، میوه و سبزیجات خاص و در ترکیب با گلوکز در ساکارز دی ساکارید موجود در قند نیشکر وجود دارد. افراد مبتلا به عدم تحمل ارثی فروکتوز در سنین مختلف، بسته به زمان وارد شدن فروکتوز به رژیم غذایی، به بیماری دچار می‌شوند. علائم ممکن است حداقل وخفیف باشد، اما ممکن است به همان شدتی باشد که در گالاکتوزمی مشاهده می‌شود، که شامل نارسایی رشد، استفراغ، یرقان و تشنج است. تشخیص با وجود فروکتوز در ادرار و سنجش آنزیمی در نمونه مخاط روده یا بیوپسی کبد تایید می‌شود. محدودیت غذایی فروکتوز با پیش آگهی طولانی مدت خوب همراه است.

ناهنجاری‌های ذخیره گلیکوژن

گلیکوژن شکل ذخیره‌ای گلوکز در عضله و کبد به‌صورت یک پلی‌مر می‌باشد و به عنوان منبع ذخیره انرژی عمل می‌کند. در بیماری‌های ذخیره گلیکوژن[2] (GSDs)، گلیکوژن به دلیل انواعی از نقایص مادرزادی آنزیم‌های دخیل در سنتز و تجزیه گلیکوژن، در مقادیر فراوان در ماهیچه‌های اسکلتی، ماهیچه قلبی و یا کبد تجمع می‌یابد. علاوه بر این، به دلیل انسداد متابولیک، گلیکوژن به عنوان یک منبع طبیعی گلوکز در دسترس نیست، که این موضوع می‌تواند منجر به هیپوگلیسمی، اختلال در عملکرد کبد و ناهنجاری‌های عصبی شود. امروزه در کل حدود ۳۰ مورد مختلف GSD شناسایی شده است، اما در این فصل به‌طور مختصر ۶ نوع اصلی را بررسی می‌نماییم که تقریباً همه از توارث AR پیروی می‌کنند (به GSD VI مراجعه کنید). برای هر کدام، نقص یک آنزیم اختصاصی دخیل در یکی از مراحل سنتز یا تجزیه‌ی گلیکوژن وجود دارد. اگرچه که براساس مکان عددیشان در طبقه‌بندی فهرست شده‌اند، نوع (Pompe) II و نوع (McArdle) V در درجه اول بر ماهیچه تأثیر می‌گذارند، در حالیکه سایرین بر کبد اثر می‌گذارند. موارد نادری که مورد بحث قرار نگرفته اند، عبارتند از: سندرم فانکونی-بیکل (GSD type XI) و نقص آلدولاز. A

بیماری وُن ژیرکه (GSD I)

بیماری وُن ژیرکه اولین اختلال توصیف شده در متابولیسم گلیکوژن بود و ناشی از کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفاتاز است که مسئول تجزیه گلیکوژن کبد برای آزادسازی گلوکز می‌باشد. نوزادان دارای کبد بزرگ (هپاتومگالی) و یا تعریق و ضربان قلب تند به دلیل هیپوگلیسمی مراجعه می‌کنند که می‌تواند پس از ۳ تا ۴ ساعت ناشتایی رخ دهد. درمان ساده است؛ شامل تغذیه با دفعات بیشتر و اجتناب از ناشتاماندن برای حفظ غلظت قند خون می‌باشد.

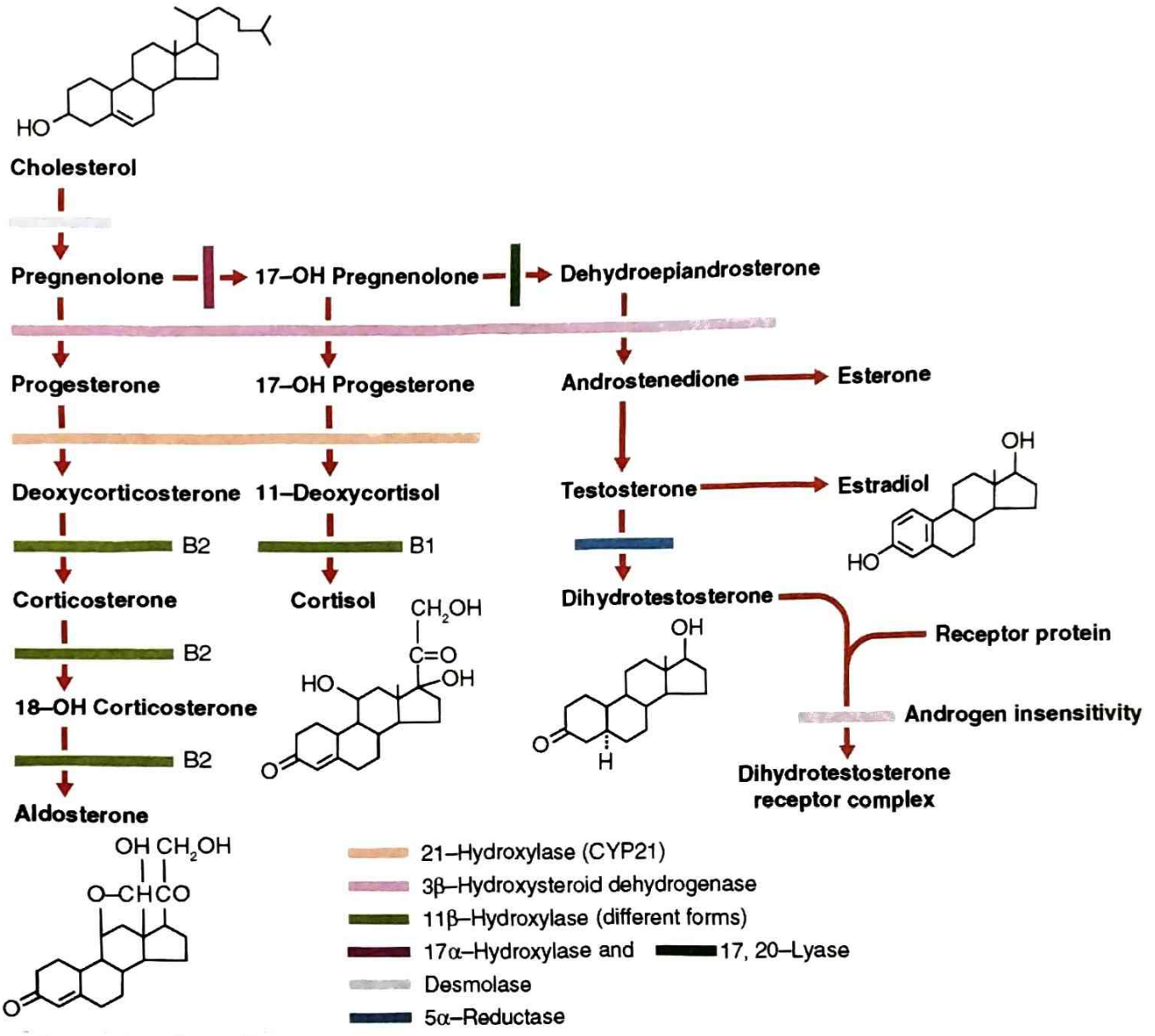
بیماری پُمپه (GSD II)

نوزادان مبتلا به بیماری پُمپه[3] معمولاً در چند ماه اول زندگی خود، به شلی عضلات (هیپوتونی) و تاخیر در حرکت به دلیل ضعف ماهیچه‌ای، مبتلا می‌باشند. سپس قلب آن‌ها بزرگ شده و در سال اول یا دوم بر اثر نارسایی قلبی فوت می‌کنند. به دلیل نقص آنزیم لیزوزومی آلفا- ۴،۱ گلوکوزیداز، که برای تجزیه گلیکوژن ضروری است، گلیکوژن در عضلات ارادی و قلب تجمع می‌یابد. تشخیص را می‌توان با سنجش آنزیمی گلبول‌های سفید خون یا فیبروبلاست‌ها تأیید کرد. گزارش‌های اولیه از درمان جایگزینی آنزیم امیدوارکننده به نظر می‌رسد.

بیماری کُری (GSD-III)

بیماری کُری[4] ناشی از نقص آنزیم آمیلو ۱،۶ گلوکوزیداز است که به آنزیم شاخه‌شکن نیز شناخته شده است. نقص این آنزیم منجر به تجمع گلیکوژن در کبد و سایر بافت‌ها می‌شود که دلیل آن عدم توانایی در شکستن پیوندهای "شاخه‌ای" پلی‌مر گلیکوژن است. نوزادان مبتلا ممکن است به‌دلیل تجمع گلیکوژن دچار هپاتومگالی شوند و یا ضعف عضلانی در آن‌ها دیده شود. درمان شامل اجتناب از افت قند خون با تغذیه مکرر و اجتناب از ناشتایی طولانی مدت است.

1- Hereditary Fructose Intolerance
2- Glycogen storage disorder
3- Pompe disease
4- Cori Disease



شکل ۶-۱۸ بیوسنتز استروئیدها، که محل خطاهای مادرزادی شایع بیوسنتز استروئیدها را نشان می‌دهد.

بیماری اندرسن (GSD IV)

بیماری اندرسن[1] ناشی از نقص آنزیم شاخه‌ساز گلیکوژن است که منجر به تشکیل گلیکوژن غیرطبیعی متشکل از زنجیره‌های بلند با تعداد شاخه‌های اندک، می‌شود؛ که نمی‌تواند توسط آنزیم‌هایی تجزیه شود که معمولاً مسئول تجزیه گلیکوژن هستند. نوزادان در سال اول زندگی خود دچار هیپوتونی و عملکرد غیرطبیعی کبد می‌شوند که سریعاً به سمت نارسایی کبدی پیش می‌رود. هیچ درمان موثری به جز پیوند کبد در دسترس نیست.

1- Andersen Disease

بیماری مک آردل (GSD V)

افراد مبتلا به بیماری مک آردل[2] گرفتگی عضلانی را در طول ورزش در سال‌های نوجوانی نشان می‌دهند. این عارضه ناشی از کمبود فسفوریلاز ماهیچه‌ای می‌باشد که برای تخریب گلیکوژن ماهیچه ضروری است. هیچ درمان موثری وجود ندارد، اگرچه در برخی از مبتلایان گرفتگی عضلات با تداوم فعالیت کاهش می‌یابد، این موضوع ممکن است به دلیل منابع دیگر انرژی باشد که از مسیرهای متابولیکی جایگزین در دسترس قرار می‌گیرند.

2- McArdle Disease

نقص گلیکوژن فسفوریلاز کبدی (GSD VI)

فسفوریلاز کبدی یک کمپلکس آنزیمی چند زیرواحدی می‌باشد که توسط ژن‌های اتوزومال و وابسته به X کد شده‌اند. نقص فسفوریلاز کبدی مانع تجزیه گلیکوژن شده، که منجر به ایجاد هپاتومگالی، هیپوگلایسمی و نارسایی رشد در دو سال ابتدایی زندگی می‌گردد. درمان با استفاده از مکمل‌های کربوهیدراتی صورت می‌پذیرد.

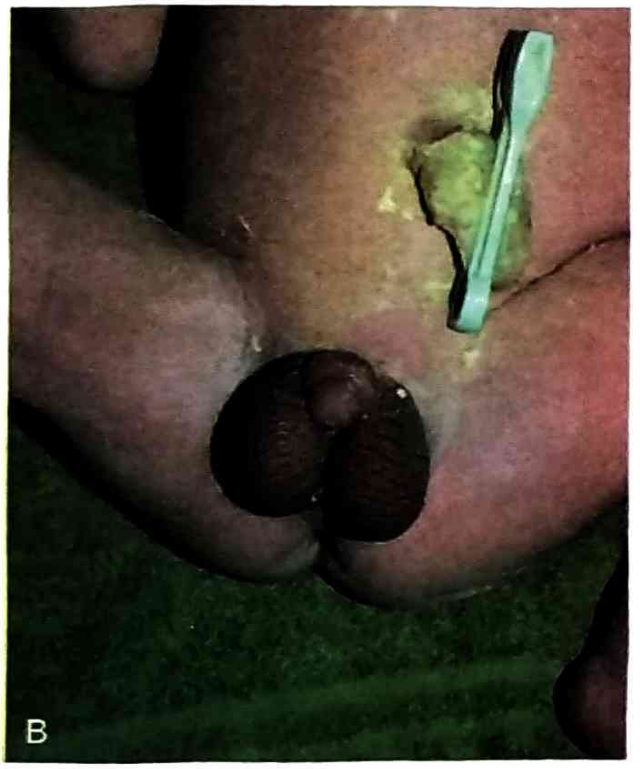
ناهنجاری‌های مربوط به متابولیسم استروئیدها

ناهنجاری‌های مربوط به متابولیسم استروئیدها شامل تعدادی از ناهنجاری‌های مادرزادی با توارث اتوزومال مغلوب در مسیرهای بیوسنتزی کورتیزول است. ویریلیزاسیون[1] (مردانه شدن) جنین دختر ممکن است همراه با از دست دادن املاح در نوزادان با هر دو جنسیت دختر و پسر به دلیل نقص هورمون آلدوسترون رخ دهد. علاوه بر این، نقایص گیرنده آندروژن منجر به فقدان مردانگی در افراد دارای کروموزوم مردانه می‌شود (شکل ۶-۱۸).

هایپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH)

در هر نوزاد دختر تازه متولدشده مبتلا به ویریلیزاسیون دستگاه تناسلی خارجی، باید تشخیص هایپرپلازی مادرزادی آدرنال[2] در نظر گرفته شود، زیرا این شایع ترین علت دستگاه تناسلی مبهم در نوزادان دختر می‌باشد (شکل ۹-۳۵، را ببینید) (شکل ۷-۱۸) (برای جزئیات بیشتر در مورد تعیین جنسیت و ناهنجاری‌های تکوینی جنسیت به فصل ۹ مراجعه کنید). نقص ۲۱ هیدروکسیلاز بیش از ۹۰% موارد را تشکیل می‌دهد. تقریباً ۲۵% از افراد بیماری‌شان شکل از دست دادن املاح می‌باشد که در هفته دوم یا سوم زندگی با کلاپس دستگاه گردش خون، کاهش سدیم خون[3] و افزایش پتاسیم خون[4] مشخص می‌گردد. موارد با شیوع کمتر، CAH در نتیجه نقص آنزیم‌های β۱۱ هیدروکسیلاز یا β۳ دهیدروژناز و موارد بسیار نادر در نتیجه نقص آنزیم‌های α۱۷ هیدروکسیلاز و ۲۰-۱۷ لیاز رخ می‌دهند. نقص دسمولاز بسیار نادر است که با مسدود شدن تمام مسیرها، باعث معکوس شدن فنوتیپ دستگاه تناسلی مبهم مردانه و بحران‌های شدید آدیسون[5] ایجاد می‌شود. مردان مبتلا به نقص نادر α۵ ردوکتاز

1- Virilization
2- Congenital adrenal hyperplasia
3- Hyponatremia
4- Hyperkalemia
5- Addisonian crises



شکل ۷-۱۸: (A) اندام تناسلی خارجی مردانه در یک دختربچه مبتلا به CAH. (B) یک پسربچه مبتلا به هیپوسپادیاس که به وضوح بیضه‌های وی در کیسه‌های بیضه قرار دارند.

به‌طور قابل توجهی از مردانگی‌شان کاسته می‌شود اما از سایر مشکلات متابولیسمی رنج نمی‌برند و در دوران کودکی به عنوان مونث بزرگ می‌شوند. با این حال، در دوران بلوغ، افزایش تولید آندروژن برای تحریک رشد فالوس (آلت تناسلی مردانه) کافی است و در نتیجه این افراد به طور مشهودی همانند مردان به نظر

شکل ۸-۱۸: پاهای یک بیمار که برای هایپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت است، گزانتوم‌های متعدد را نشان می‌دهد.

می‌رسند. در جوامع همخون[1] که این مسئله تکرار می‌شود و به خوبی پذیرفته شده است، «تغییر جنسیت» به مذکر در هر صورت امکان‌پذیر بوده و به‌طور معمول نیز انجام می‌شود. زنان مبتلا به CAH کلاسیک دارای دستگاه تناسلی داخلی مشتق از مجاری مولرین طبیعی می‌باشند و ویریلیزاسیون دستگاه تناسلی خارجی آن‌ها در نتیجه تجمع استروئیدهای آدرنوکورتیکال در نزدیکی محل انسداد آنزیمی در مسیر بیوسنتز استروئیدها می‌باشد که بسیاری از آن‌ها فعالیتی شبیه تستوسترون دارند (شکل ۶-۱۸). البته نباید در نوزادان پسری که طی چند هفته اول زندگی دچار نارسایی گردش خون می‌شوند، احتمال CAH را فراموش کرد. نوزادان مبتلا، علاوه بر این که نیاز به تعیین فوری جنسیت دارند، با کورتیزول جایگزین درمان می‌شوند و در صورت داشتن شکل از دست دادن املاح، با فلادروکورتیزون[2] درمان می‌شوند. دختران دارای اندام‌های تناسلی مردانه ممکن است طی سال‌های بعدی به جراحی پلاستیک نیاز داشته باشند. جایگزینی استروئید مادام العمر است و باید مصرف آن در هنگام بیماری‌هایی که همزمان رخ می‌دهند یا در زمان‌های استرس نظیر جراحی افزایش داده شود. قاعدگی در دختران مبتلا به CAH از دست دهنده املاح با تاخیر است، قاعدگی نامنظم و باروری پایین[3] می‌باشند.

ناهنجاری‌های متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین‌ها

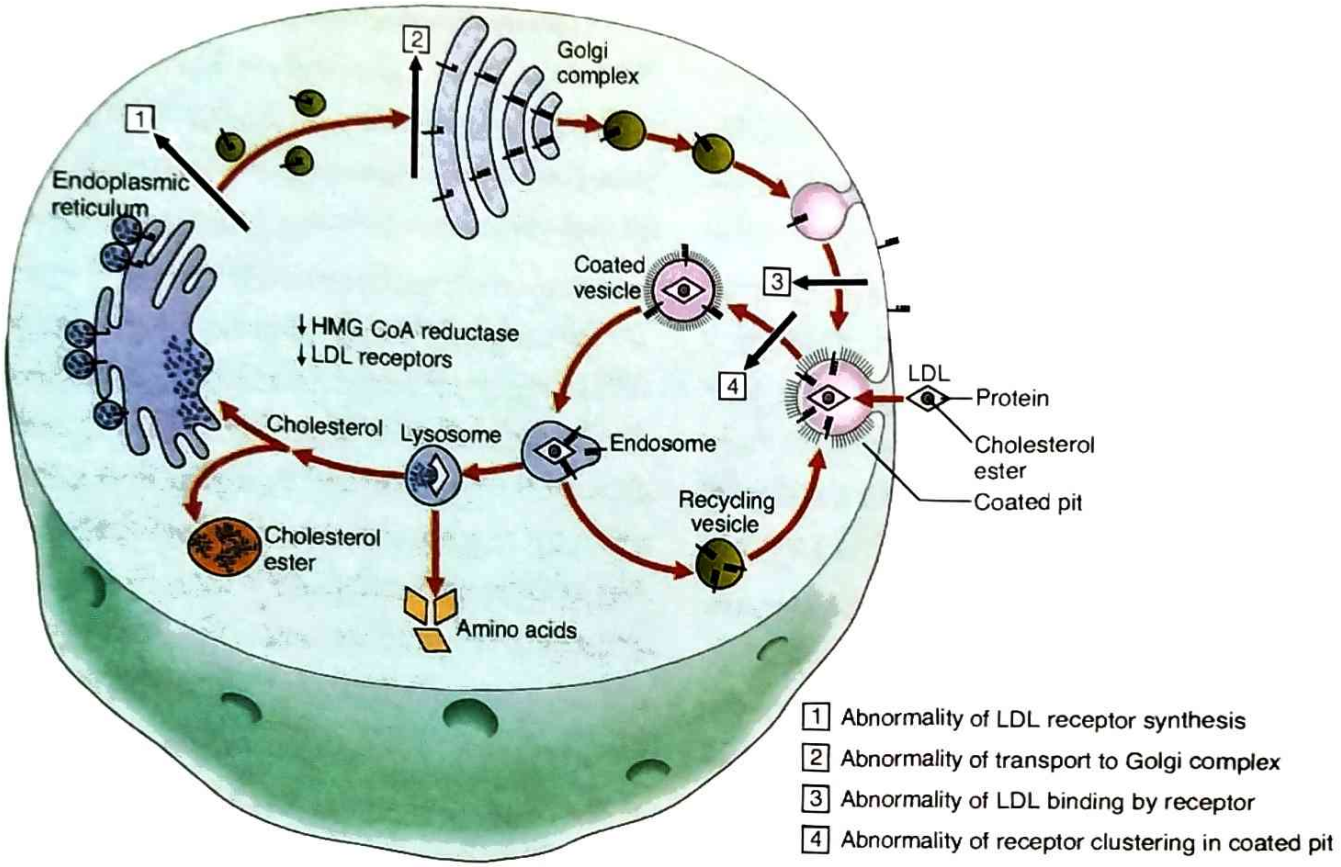
این گروه از ناهنجاری‌ها شامل انواعی از ناهنجاری‌های تاثیرگذار می‌باشد که کلسترول، تری گلیسیرید و لیپوپروتئین‌ها در بر می‌گیرد و به دلیل پیامدهای بیماری قلبی- عروقی حائز اهمیت می‌باشند. توضیحات بیشتر در فصل ۱۰ آمده است. این گروه از ناهنجاری‌ها با نرخ بالای بیماری‌زایی و مرگ و میر بواسطه بیماری عروق کرونری زودهنگام، همراه است.

هایپرکلسترولمی خانوادگی (FH)

هایپرکلسترولمی خانوادگی[4] در جامعه غربی شایع ترین بیماری تک ژنی با توارث اتوزومال غالب می‌باشد. در افراد مبتلا سطح کلسترول بدون علامت افزایش یافته، و دارای خطر قابل توجهی برای ابتلا به بیماری عروق کرونر زودرس هستند که منجر به عوارض قابل توجه و افزایش نرخ مرگ و میر می‌شود. این بیماری ممکن است با تجمع زیرپوستی لیپید، تحت عنوان گزانتوم، در دوران کودکی یا نوجوانی نمایان گردد (شکل ۸-۱۸). براون و گلدشتاین[5] مطالعه‌ی خود را بر روی خانواده‌هایی که مبتلا به بیماری شریان کرونی زودهنگام بودند شروع کردند، و بیولوژی گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) (شکل ۹-۱۸) و اساس پاتولوژیک FH را کشف کردند. سلول‌ها معمولاً کلسترول را از سنتز درون سلولی یا جذب از طریق مواد غذایی از طریق گیرنده‌های LDL روی سطح سلول به دست می‌آورند. سطح کلسترول درون سلولی توسط یک سیستم بازخورد[6] حفظ می‌شود، که در آن کلسترول آزاد مانع سنتز گیرنده LDL شده و همچنین سطح سنتز از نو[7] کلسترول درون سلولی کاهش می‌یابد. سطوح بالای کلسترول در FH ناشی از عملکرد ضعیف یا نقص گیرنده‌های LDL است که منجر به افزایش سطح سنتز کلسترول درون سلولی می‌شود. چهار کلاس اصلی جهش‌ها در گیرنده LDL مورد شناسایی قرار گرفته است: (۱) بیوسنتز کاهش یافته یا نقص در گیرنده. (۲) کاهش یا نقص در انتقال گیرنده از شبکه آندوپلاسمی به دستگاه گلژی. (۳) اتصال غیر طبیعی LDL به گیرنده خود و (۴) ورود غیر طبیعی LDL توسط گیرنده. جهش‌های خاصی در برخی از گروه‌های نژادی ویژه، به دلیل تأثیرات بنیان‌گذار[8] شایع‌تر می‌باشند. اساس مدیریت بیماری، محدودیت دریافت کلسترول از طریق رژیم غذایی و درمان دارویی با "استاتین ها"[9] است که با مهار آنزیم ۳-هیدروکسی ۳-متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز[10]، سنتز درون سلولی کلسترول را کاهش می‌دهد. سطح کلسترول در خانواده‌های مبتلا متغیر

1- Inbred communities
2- Fludrocortisone
3- Subfertile

4- Familial hypercholesterolemia
5- Brown and Goldstein
6- Feedback system
7- De novo
8- Founder effects
9- Statins
10- HMG-CoA



شکل ۹-۱۸: مراحل بیوسنتز کلسترول و متابولیسم گیرنده‌های لیپوپروتئین با چگالی پایین، که انواع جهش‌ها را در هایپرکلسترولمی خانوادگی نشان می‌دهند. LDL: لیپوپروتئین با چگالی پایین.

است و سنجش‌های لیپیدی لزوماً افرادِ دارای جهش را شناسایی نمی‌کنند. بنابراین، تمایل بسیاری به معرفی گسترده آزمایش‌های ژنتیکی وجود دارد، اگرچه اکثر جهش‌ها بدمعنی[1] هستند، که ممکن است مشکلاتی در تفسیر نتایج ایجاد کنند.

شکل ۱۰-۱۸: چهره یک پسربچه مبتلا به موکوپلی ساکاریدوز و سندرم هانتر.

بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی

علاوه بر نقایص مادرزادی متابولیسم که در آنها نقص آنزیمی منجر به کمبود یک متابولیت ضروری و تجمع پیش سازهای متابولیک حدواسط می‌گردد، تعدادی ناهنجاری وجود دارد که در آنها کمبود یک آنزیم لیزوزومی که در تخریب کمپلکس‌های ماکرومولکولی نقش دارد، منجر به تجمع این ماکرومولکول‌ها می‌شود. علت ایجاد این تجمع آن است که ماکرومولکول‌ها معمولاً در یک وضعیت ثابت در جریان هستند و تعادل ظریفی بین سرعت سنتز و تجزیه آنها وجود دارد. کودکانی که با بیماری‌های ذخیره لیزوزومی متولد می‌شوند، معمولاً در زمان تولد طبیعی می‌باشند، اما با گذشت زمان به دلیل تجمع یک یا چند نوع ماکرومولکول، یک سیر سراشیبی با مدت زمان متغیر را آغاز می‌کنند.

1- Missense

موکوپلی ساکاریدوزها (Mucopolysaccharidoses)

کودکان مبتلا به یکی از موکوپلی ساکاریدوزها (MPS) با نقایص اسکلتی، عروقی و سیستم عصبی مرکزی همراه با ویژگی‌های چهره‌ای خشن دیده می‌شوند. این خصوصیات ناشی از تجمع تدریجی پلی‌ساکاریدهای سولفاته (GAGs) است که به‌وسیله تجزیه معیوب زنجیره جانبی کربوهیدرات موکوپلی‌ساکاریدهای اسیدی رخ می‌دهد. بر اساس تفاوت‌های بالینی و ژنتیکی، ۶ MPS متفاوت شناسایی شده است. هر نوع MPS خاصی دارای الگوی مشخصی از ترشح گلیکوزامینوگلیکان‌ها، درماتان، هپاران، کراتان و کندرویتین سولفات به درون ادرار است. تحقیقات بیوشیمیایی بعدی نشان داده‌اند که انواع مختلف در اثر نقص آنزیم‌های متفاوتی ایجاد می‌شوند. تمامی این موارد ازتوارث اتوزومال مغلوب تبعیت می‌کنند، به استثناء سندرم هانتر که الگوی وابسته به X را نشان می‌دهد.

سندرم هورلر (MPS I)

سندرم هورلر[1] شدیدترین MPS است. نوزادان مبتلا در سال اول با کدورت قرنیه[2]، انحنای مشخص قسمت پایین ستون فقرات و متعاقب آن رشد ضعیف نمایان می‌گردند. آنها در سال دوم زندگی دچار ناشنوایی، ویژگی‌های خشن چهره، بزرگ شدن کبد و طحال، سختی مفاصل و تغییرات مهره‌ای می‌شوند. این ویژگی‌ها همراه با زوال عقل و در نهایت در اواسط نوجوانی به دلیل ترکیبی از نارسایی قلبی و عفونت‌های تنفسی فوت می‌کنند. در ابتدا تشخیص سندرم هورلر براساس مشاهده وجود گرانول‌های متاکروماتیک در سلول‌ها (یعنی لیزوزوم‌ها توسط ذخیره موادی که عمدتاً درماتان سولفات است متورم شده) انجام شد. افزایش ترشح ادراری درماتان و هپاران سولفات (GAGs) به‌طور رایج به عنوان یک آزمایش غربالگری استفاده می‌شود، اما تأیید تشخیص شامل نشان دادن کاهش فعالیت هیدرولاز لیزوزومی L-α-یُدورونیداز[3] و آنالیز مستقیم ژن (IDUA) است. انواع آللی خفیف‌تر سندرم هورلر ناشی از سطوح مختلف فعالیت باقیمانده α L یدورونیداز، قبلا به طور جداگانه به عنوان بیماری Scheie (MPS I S) و بیماری هورلر / Scheie (MPS I H/S) طبقه بندی می‌شدند.

1- Hurler Syndrome
2- Corneal clouding
3- α L iduronidase

سندرم هانتر (MPS-II)

پسران مبتلا به سندرم هانتر[4] معمولا بین سنین ۲ تا ۵ سالگی با ناشنوایی، عفونت‌های مکرر، اسهال و رشد ضعیف نمایان می‌شوند. ویژگی‌های چهره خشن و مشخص است، (شکل ۱۰-۱۸)، کبد و طحال بزرگ شده و سختی مفاصل ایجاد می‌شود. رادیوگراف‌های ستون فقرات شکل غیر طبیعی مهره‌ها را نشان می‌دهد. تحلیل جسمی و ذهنی پیشرونده وجود دارد که معمولاً در نوجوانی با مرگ همراه است. تشخیص با وجود مقادیر بیش از حد درماتان و هپاران سولفات در ادرار، نقص یا کاهش فعالیت آنزیم ایدورونات سولفات سولفاتاز[5] در سرم یا گلبول‌های سفید خون و با آنالیز مستقیم ژن(IDS) تأیید می‌شود.

سندرم سن‌فیلیپو (MPS III)

سندرم سن‌فیلیپو[6] شایع ترین MPS است. افراد مبتلا ممکن است در دوران کودکی خود با ویژگی‌های چهره‌ای خشن خفیف و تغییرات اسکلتی نمایان شوند، اما این ویژگی‌های جسمی ظریف هستند. با گذشت زمان زوال عقلی پیشرونده همراه با مشکلات رفتاری و تشنج وجود دارد و مرگ در اوایل بزرگسالی رخ می‌دهد. تشخیص با وجود افزایش ترشح ادراری هپاران و کندرویتین سولفات و نقص یکی از چهار آنزیم دخیل در تجزیه هپاران سولفات تایید می‌شود: N-سولفوگلوکوزامین سولفوهیدرولاز (MPS IIIA، ژن SGSH)، آلفا Nاستیل گلوکزامینیداز (MPS IIIB، ژن NAGLU)، هپاران α گلوکزآمینید N استیل ترانسفراز (MPS IIIC، ژن HGSNAT) و N استیل گلوکوزامین ۶ سولفاتاز (MPS، MPS IIID).

تیپ‌های A و B با هم ۹۰ درصد موارد را تشکیل می‌دهند، اما این چهار زیرگروه از نظر بالینی قابل تشخیص نیستند. انتخاب تشخیصی از طریق آزمایش ژن هدفمند یا WES/WGS به طور قابل توجهی پیشرفت کرده است.

سندرم مورکیو (MPS IV)

کودکان مبتلا به سندرم مورکیو[7] در سنین ۲ تا ۳ سال با کوتاهی قد، بدریختی قفسه سینه و انحنای ستون فقرات (کیفوسکولیوز) مشخص می‌شوند. هوش طبیعی است و بقاء طولانی مدت است، با این وجود به‌دلیل پیشرفت نقایص اسکلتی، خطر فشردگی نخاع وجود دارد و همچنین هیپوپلازی ادنتوئید[8]

4- Hunter Syndrome
5- Iduronate sulfate sulfatase
6- Sanfilippo Syndrome
7- Morquio Syndrome
8- Odontoid hypoplasia

و نارسایی دهانه رحم[1] وجود دارد. تشخیص با وجود کراتان سولفات در ادرار و نقص گالاکتوزامین ۶ سولفاتاز (MPS-IVA ژن GALNS) یا β گالاکتوزیداز (MPS IVB، ژن GLB1) تأیید می‌شود.

سندرم ماروتئوکس-لامی[2] (MPS-VI)

این MPS در اوایل دوران کودکی با ویژگی‌های مشابه هورلر، از جمله ویژگی‌های خشن چهره‌ای، کوتاهی قد همراه با بدریختی قفسه سینه، کیفوز و محدودیت حرکات مفاصل را نشان می‌دهد. علاوه بر این، کدورت قرنیه و ناهنجاری‌های دریچه‌های قلبی ایجاد می‌شود. با این وجود هوش طبیعی است. شکل خفیف‌تر بیماری دیرتر ظاهر می‌شود و با بقا تا اواخر بزرگسالی همراه می‌باشد، برخلاف شکل شدید که در آن بقا معمولاً تا دهه سوم زندگی است. تشخیص با وجود افزایش درماتان سولفات در ادرار و نقص آریل سولفاتاز[3] B در گلبول‌های سفید یا فیبروبلاست‌ها و همچنین آنالیز مستقیم ژن (ARSB) تایید می‌شود.

سندرم اسلای[4] (MPS VII)

سندرم اسلای یک MPS بسیار متغیر است. علائم از ویژگی‌های اسکلتی که شامل کیفواسکولیوز[5] خفیف و دیسپلازی مفصل ران تا ویژگی‌های خشن چهره‌ای، هپاتواسپلنومگالی، کدورت قرنیه، ناهنجاری‌های قلبی و عقب ماندگی ذهنی همراه با مرگ در دوران کودکی یا نوجوانی است. افزایش ترشح گلیکوزآمینوگلیکان‌های ادراری و نقص β گلوکورونیداز در سرم، گلبول‌های سفید خون یا فیبروبلاست‌ها، همراه با آنالیز مستقیم ژن (GUSD) تشخیص را تایید می‌کنند.

درمان ناهنجاری‌های MPS درمان این بیماری‌ها با جایگزینی آنزیم تا حدی موفق بوده و ناگزیر بسیار گران می‌باشند. به طور مشابه، پیوند مغز استخوان از نظر بیوشیمیایی و بالینی موفقیت‌های متفاوتی در رابطه با جنبه‌های اسکلتی و مغزی بیماری داشته است.

اسفنگولیپیدوزها

در اسفنگولیپیدوزها، ناتوانی در تجزیه اسفنگولیپیدها، در نتیجه تجمع پیشرونده لیپیدها یا گلیکولیپیدها، عمدتاً در مغز، کبد و طحال وجود دارد. درگیری سیستم عصبی مرکزی منجر به تحلیل پیشرونده ذهنی شده و اغلب با تشنج همراه می‌شود که در دوران کودکی به مرگ منتهی می‌گردد. حداقل ۱۶ نوع مختلف نقص آنزیمی اختصاصی وجود دارد، که بیماری‌های تای-ساکس[6]، گوشه[7]، لکودیستروفی متاکروماتیک[8]، فابری[9] و نیمن-پیک[10] شایع ترین آنها هستند.

بیماری تای-ساکس (Tay-Sachs disease)

این اسفنگولیپیدوز به خوبی شناخته شده دارای بروز تقریباً ۱:۳۶۰۰ در یهودیان اشکنازی می‌باشد. نوزادان معمولا در ۶ ماهگی تغذیه ضعیف، بی حالی و شل شدن را بروز می‌دهند. معمولا در اواخر دوران نوزادی تاخیر تکوینی آشکار می‌شود، تغذیه بسیار دشوار می‌باشد و شرایط نوزاد به تدریج با ناشنوایی، اختلال بینایی و اسپاسم عضلانی منتهی به سفتی بدتر می‌شود. این بیماران معمولا در نتیجه عفونت تنفسی در ۳ سالگی فوت می‌کنند. فرم خفیف بیماری در نوجوانی و بزرگسالی و مزمن نیز گزارش شده است.

با حضور لکه «قرمز آلبالویی» در مرکز ماکولای قاعده چشم تشخیص از نظر بالینی تایید می‌شود. تایید بیوشیمیایی بیماری تای ساکس براساس کاهش سطح هگزوزامینیداز A در سرم، گلبول‌های سفید و فیبروبلاست‌های کشت شده صورت می‌گیرد و آنالیز مستقیم ژن (HEXA) نیز در دسترس می‌باشد. علت کاهش فعالیت هگزوزامینیداز A، نقص یک زیر واحد از آنزیم β هگزوزامینیداز می‌باشد که منجر به تجمع گانگلیوزید اسفنگولیپیدی (GM2) می‌شود واین نقص سبب کاهش فعالیت ایزوآنزیم هگزوزامینیداز B نیز می‌شود، و گانگلیوزید GM2 دیگری، به نام بیماری سندهوف، با ویژگی‌های بالینی مشابه خود را بوجود می‌آورد.

بیماری گوشه (Gaucher disease)

این بیماری شایع ترین اسفنگولیپیدوز می‌باشد و مانند تای ساکس، در میان یهودیان اشکنازی نسبتاً شایع است. بر اساس سن شروع دو نوع اصلی از بیماری وجود دارد.

نوع I، با سن شروع بزرگسالی، شایع‌تر است. و با دوره‌های تب، درد در اندام‌ها، مفاصل یا تنه بدن همراه با شکستگی‌های پاتولوژیک ظاهر می‌شود. معاینه بالینی معمولاً هپاتواسپلنومگالی (بزرگی کبد-طحال) را نشان می‌دهد و بررسی‌ها آنمی(کم خونی)

1- Cervical instability
2- Maroteaux Lamy Syndrome
3- Arylsulfatase B
4- Sly Syndrome
5- kyphoscoliosis
6- Tay Sachs
7- Gaucher
8- Metachromatic leukodystrophy
9- Fabry
10- Niemann Pick

خفیف و تغییـــرات رادیولوژیکی را در مهره‌ها و اســـتخوان فمور پروگزیمـــال مشـــخص می‌کنند.این بیماری تاثیری بر سیســـتم عصبی مرکزی ندارد.

نوع II، بیماری گاشـــر نوزادی، درگیری سیســـتم عصبی مرکزی ویژگی اصلی اســـت و در سنین ۳ تا ۶ ماهگی با نارسایی در رشد و هپاتواسپلنومگالی (بزرگی کبد و طحال) نمایان می‌شود. در ۶ماهگی این کـــودکان تاخیر تکوینی و زوال عصبی همراه با اسپاسم عضلانی و حملات صرع صورت می‌گیرد. و عفونت‌های مکرر ریوی منجر به مرگ در سال دوم زندگی می‌شود.

تشخیص بیماری با کاهش فعالیت آنزیم گلوکوزیل‌سرامید بتا گلوکوزیداز در گلبول‌های ســـفید خون یا فیبروبلاســـت‌های کشت‌شده و آنالیز مستقیم ژن (GBA) مورد تأیید قرار می‌گیرد.

درمان افراد مبتلا به نوع I، شامل تسکین علائم درد وگاهی اسپلنکتومی (برداشت طحال) برای جلوگیری زودهنگام از تجمع گلبول‌های قرمز خون (هیپر اسپلنســـیم)، می‌باشـــد. تلاش‌های ابتدایی بـــه منظور درمان بزرگســـالان مبتـــلا از طریق درمان جایگزینی آنزیمی به علت مشـــکل دســـتیابی به مقادیر کافی از آنزیم و هدف‌گیری مکان‌های مناســـب بـــا موفقیت کمی مواجه شـــد. با این حال، اصلاح گلوکوزیداز با افزودن مانوز ۶-فسفات، که موجب می‌شـــود آنزیم لیزوزوم‌های ماکروفاژی را هدف قرار دهد، منجر به کاهش قابل‌توجه علائم و برگشـــت بزرگی اعضاء (اورگانومگالی) شـــده اســـت. این درمان دارای هزینه ی بالایی می‌باشـــد و رژیم‌هایی که از دوزهای کمتر و روش‌های جایگزین برای هدف‌گیری آنزیم استفاده می‌کنند، منطقی‌تر می‌باشند.

لوکودیستروفی متاکروماتیک (MLD)

لکودیســـتروفی متاکرومتاتیـــک (MLD)به عنـــوان آریل سولفاتاز A نیز نامیده می‌شـــود این بیماری دارای وراثت مغلوب می‌باشـــد وبســـیار متغیر اســـت. هرچند در خانواده‌های با ازدواج خویشـــاوندی بیشتر رخ می‌دهد. سه شـــکل اساسی شامل اواخر نوزادی (۶۰-۵۰%)، جوانی (۳۰-۲۰%) و بزرگسالی (۲۰-۱۵%) می باشد. هرچه سن شروع بیماری زودتر باشد، پیشرونده‌تر است.

شـــکل «اواخر نوزادی» در ســـال دوم زندگـــی با ضعف، هیپوتونی، بی‌ثباتی و افتادن، راه رفتن بر روی نوک انگشتان پا و گفتار نامفهوم خود را نشان می‌دهد. برگشت تکوین عصبی منجر بـــه افزایش خاصیت ارتجاعی، صـــرع و نهایتاً وضعیت ویژه بدن decerebrate posturing (decerebrate posturing) یـــک وضعیت غیر طبیعی بدن است که شـــامل بازوها و پاها مستقیم به سمت بیرونکشـــده می‌شود، انگشتان پا به سمت پایین و سر و گردن به سمت عقب منحرف می‌شود. ماهیچه‌ها سفت شده و محکم نگه داشته می‌شـــوند. این نوع وضعیت معمولاً به معنای آسیب شدید به مغز است م) ونبود هوشیاری می‌شود. معمولا مرگ ۱۰-۳ سال پس از شروع بیماری رخ می‌دهد.

شـــکل «نوجوانی» بین ۴ سالگی و اوایل بلوغ آغاز می‌شود. تظاهرات بیماری مزمن می‌باشد اما زوال شناختی و عصبی نهایی به روشی مشابه ولی آهسته‌تر انجام می‌شود. شکل «بزرگسالی» از زمـــان بلوغ و پس از آن شـــروع می‌شـــود و گاهـــی تا هنگام بزرگسالی ممکن است علائم بیماری با کاهش در عملکرد، تغییر شـــخصیت و مشکلات عصبی پیشرونده شامل صرع تظاهر کند. دوره‌ی بیماری ممکن است حدود ۳۰ سال ادامه یابد.

تشخیص MLD با نشان دادن نقص آنزیم ARSA صورت می‌گیرد که اغلب در کودکی بر اساس شواهدی از تصویربرداری رزونانـــس مغناطیســـی لوکودیســـتروفی، افزایش دفـــع ادراری سولفاتیدها، و آنالیز مستقیم ژن (ARSA) مشخص می‌شود

بیماری فابری

بیماری فابری یک بیماری وابســـته به X می‌باشد و ناشی از نقص آلفا گالاکتوزیداز اســـت. و توسط ژن GLA کد می‌شود. این بیماری منجر به رسوب پیشرونده لیزوزومی گلوبو تری آسیل ســـرامید globotriaosylceramide در اجسام سلولی و بافت‌های بدن می‌شـــود. اشـــکال شـــدید بیماری در کودکی یا نوجوانی با حملات دردناک ناخوشـــایند در دســـت‌ها و پاها شروع می‌شود. در زمان مناســـب در این بیماری، آنژیوکراتوم‌های عروق پوستی ایجاد می‌شوند، ناهنجاری‌های تعریق شایع هستند، وکدورت‌های واضح قرنیه و عدســـی اتفاق می‌افتد.هماچوری و مختل شـــدن عملکـــرد کلیه در مردان بین ۲۰ تا ۴۰ ســـالگی منجر به بیماری کلیوی حادمی گـــردد. بیماری فابری یکی از علل کاردیومیوپاتی هیپرتروفیـــک (hypertrophic cardio- myopathy:HCM) و بیماری عروق مغزی زودهنگام می‌باشد.

یک آزمایـــش غربالگری معمول در مردان مبتلا به HCM، آزمایـــش میزان فعالیت α گالاکتوزیداز اســـت کـــه در آن هیچ شواهدی مبنی بر انتقال مرد به مرد وجود ندارد و در صورت مثبت بودن با آنالیز ژن GLA پیگیری می‌شود. برخی زنان هتروزیگوت علائم خفیف‌تری را نشان می‌دهند و سن شروع بیماری در آن‌ها نسبت به مردان همسن دیرتر است.

بیماری نیمن-پیک(Niemann-Pick disease)

نوزادان مبتلا به بیماری نیمن پیک نوع A کمبود رشدو هپاتومگالی (بزرگی کبد) را نشان می‌دهند و ممکن است لکه قرمز آلبالویی روی قاعده چشم یافت شود. تاخیر تکوینی به سرعت در پایان سال اول ایجاد می‌گردد و ومرگ تا سن ۴ سالگی رخ می‌دهد. وجود سلول‌های اسفنجی در مغز استخوان ناشی از تجمع اسفنگومیلین یک یافته مشخص می‌باشد. تایید تشخیص با نشان دادن کمبود آنزیم اسفنگومیلیناز ویاتعیین توالی ژن SMPD1 می‌باشد. در فرم خفیف‌تر نوع (B) درگیری عصبی (نرولوژیکی) مشاهده نمی‌شود. مانند بیماری تای ساکس و گوشه، این بیماری در یهودیان اشکنازی از اروپای شرقی شایع‌تر می‌باشد.

نیمن پیک نوع C، که به عنوان نوعنوا اسکوشیا (Nova Scotian) نیزشناخته می‌شود، مانند نوع A در نوزادی شروع می‌شود و از نظر ژنتیکی متمایز است، زیرا به دلیل جهش در ژن NPC1 می‌باشد.

ناهنجاری‌های متابولیسم پورین‌ها/پیریمیدین‌ها و نوکلوتیدها

ناهنجاری‌های متابولیسم پورین

نقرس ناشناخته‌ی اولیه یا نقرس ایدیوپاتیک اولیه (primary Idiopathic Gout)

یک اختلال کلاسیک متابولیسم غیر طبیعی پورین‌ها، نقرس است. درد مفاصل، تورم و حساسیت درنتیجه پاسخ التهابی بدن به رسوب بلورهای نمک اسید اوریک می‌باشد. در واقع، تنها تعداد کمی از افراد مبتلا به نقرس ناهنجاری مادرزادی متابولیسمی (IEM) را نشان می‌دهند. این بیماری در بیشتر موارد به علت ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شود. با این حال، همیشه در نظر گرفتن اختلالاتی که می‌تواند منجر به افزایش نیمه عمر پورین‌ها (به عنوان مثال، یک بدخیمی مانند لوسمی)و یا کاهش ترشح متابولیت‌ها (مانند نارسایی کلیه) شوند به عنوان یک علت اساسی مهم می‌باشند.

سندرم لِش-نیهان

این یک اختلال ناتوان کننده مخصوص متابولیسم پورین است که از الگوی توارث وابسته به x پیروی می‌کند و این بیماری به علت نقص آنزیم هیپوگزانتین گوانین فسفریبوزیل ترانسفراز (HGPRT1) ایجاد می‌شود که منجر به افزایش سطح فسفوریبوزیل پیروفسفات می‌شود. مقادیر اضافی پورین‌ها موجب افزایش سرعت سنتز پورین و تجمع اسید اوریک و برخی از پیش سازهای متابولیکی آن می‌شود. اثر اصلی آن عصبی بوده، که همراه با حرکات کنترل نشده، اسپاسم‌های عضلانی، عقب ماندگی ذهنی و خودزنی وسواسی می‌باشد. اگرچه داروهایی مانند آلوپورینول که تشکیل اسید اوریک را مهار می‌کنند، می‌توانند موجب کاهش سطح اسید اوریک شوند، اما هیچ‌کدام خیلی قابل قبول نیستند.

کمبود آدنوزین دآمیناز

حدود نیمی از کودکان مبتلا به نقص سیستم ایمنی مرکب شدید با توارث مغلوب آتوزومی همراه با اختلال عملکرد سلول‌های B و T، کمبود آنزیم آدنوزین دآمیناز (ADA) دارند. تظاهر بیماری در دوران نوزادی با عفونت‌های ویروسی و باکتریایی عود کننده همراه می‌باشد که در صورت عدم درمان، به علت عفونت‌های شدید باعث مرگ شود.

تشخیص با کمبود فعالیت ADA آدنوزین دامیناز گلبول‌های قرمز و نیز انواع دیگر سلول‌ها همراه با جهش‌های دو آللی در ژن ADA تایید می‌شود. پیوند مغز استخوان - حتی برای جنین در رحم - موفقیت آمیز بوده است و ژن درمانی آزمایشی حدود ۲۰ سال است که با استفاده از ناقلان مختلف ویروسی در حال انجام می‌باشد.

نقص پورین نوکلئوزید فسفریلاز

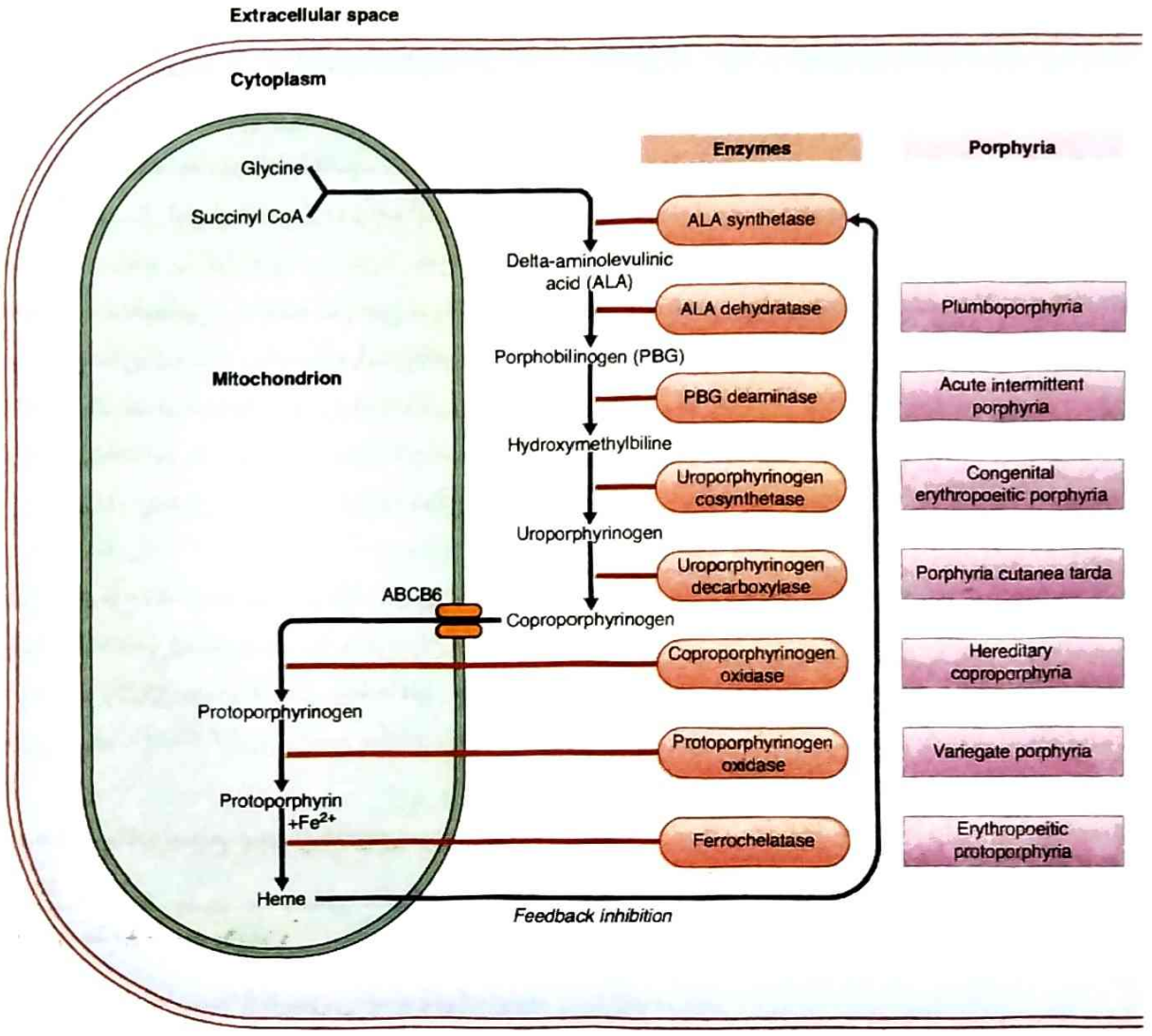
گروهی از کودکان مستعد ابتلا به عفونت‌های کشنده، تکرار شونده و حاد ویروسی که اختلال عملکرد سلول‌های T دارند، نقص آنزیم پورین نوکلئوزید فسفوریلاز را نشان می‌دهند. درمان با گلبول‌های قرمز تحت تابش می‌تواند منجر به بهبود موقت عملکرد سیستم ایمنی شود.

ناهنجاری‌های متابولیسم پیریمیدین‌ها و نوکلئوتیدها

در این گروه از اختلالات، مواردی که متابولیسم پیریمیدین و متابولیسم نوکلئوتید را تحت تأثیر قرار می‌دهند، نادر هستند. گروه پیریمیدین شامل اسیدوری اوروتیک و گروه نوکلئوتیدی شامل سندرم آیکاردی- گوتریس Aicardi Goutières است.

اوروتیک اسیدوری

اسیدوری اوروتیک، دارای الگوی توارث AR می‌باشد و دارای جهش در ژن UMPS می‌باشد. درجاتی از ناتوانی



شکل ۱۱-۱۸ مسیر بیوسنتزی هم- پورفیرین، نشان دهنده آنزیم‌های دخیل در اشکال مختلف پورفیری می‌باشد.

یادگیری به همراه کم خونی مگالوبلاستیک، و گلبول‌های قرمز هیپوکرومیک و میکروسیتیک که به درمان با ویتامین B۱۲ و اسید فولیک پاسخ نمی‌دهند، رخ می‌دهد. مقادیر فراوانی اسید اوروتیک در ادرار وجود دارد. مشکلات بیمارمعمولاً با درمان با جایگزینی پیریمیدین رفع می‌شود و بنابراین اکثر موارد پیش آگهی خوبی دارند. برخی موارد دارای ویژگی‌های اضافی از جمله نقص ایمنی و ناهنجاری‌های مادرزادی هستند.

ناهنجاری‌های متابولیسم پورفیرین و هِم

چندین بیماری مختلف در متابولیسم پورفیرین وجود دارند که ناشی از کمبود آنزیم‌ها در مسیر بیوسنتزی گروه حاوی آهن در هموگلوبین هِم می‌باشد (شکل ۱۱-۱۸). همه‌ی این بیماری‌ها از توارث AD پیروی می‌کنند، به استثنای پورفیری اریتروپوئیتیک مادرزادی با الگوی توارث مغلوب آتوزومی و یک شکل XL از پروتوپورفیری اریتروپوئیتیک. در این بیماری‌ها، آنزیم‌ها سرعت را محدود می‌کنند، بنابراین عدم کفایت هاپلوئیدی منجر به بیماری بالینی می‌شود. انواع مختلف پورفیری به طور متغیر با درگیری عصبی یا احشایی و حساسیت پوستی به نور ناشی از تجمع پیش سازهای مختلف پورفیرین در آن اندام‌ها مرتبط است. پورفیری‌ها باتوجه به اینکه مقادیر اضافی پورفیرین‌ها عمدتاً در کبد یا در سیستم اریتروپوئیتیک بوجود آید، به دو نوع تقسیم می‌شوند.

پورفیری‌های کبدی

پورفیری متناوب حاد *(Acute intermittent porphyria)*

در بیماری پورفیری متناوب حاد (AIP) حملات درد شکمی، ضعف، استفراغ و اختلالات روانی به شکل آشفتگی، رنجش عاطفی یا توهم مشاهده می‌شود. حتی ممکن است کما رخ دهد شدت بیماری در زنان نسبت به مردان بیشتر می‌باشد و گاهی بین علائم و دوره‌های قاعدگی ارتباط وجود دارد.

حمـــلات می‌تواننـــد بـــا تجویـــز داروهای خاصـــی مانند اســـتروئیدهای اگزوژن، ضد تشنج‌ها و باربیتورات‌ها تسریع شوند. این بیماری به دلیل کمبود جزئی آنزیم اوروپورفیرینوژن ســـنتاز (معـــروف به پورفوبیلینوژن دآمیناز) ایجاد می‌شـــود. که منجر به افزایـــش دفع پیش ســـازهای پورفوبیلینـــوژن و δ آمینولولونیک اسید در ادرار می‌شـــود. تشخیص را می‌توان با آنالیز مستقیم ژن (HMBS) یا (PBGD) تایید کرد.

کوپروپورفیری ارثی *Hereditary coproporphyria*

کوپروپورفیـــری ارثی، که یک بیماری مرتبط با پورفیری‌ها می‌باشـــد، دارای الگوی توارث غالب آتوزومی می‌باشد و ناشی از کمبود نسبی آنزیم coproporphyrinogen کوپروفیرینوژن اکسیداز می‌باشد که توسط ژن CPOX کد شود. این بیماری از نظر بالینی از پورفیری حاد متناوب قابل تشـــخیص نمی‌باشد، اگرچه تقریباً یک ســـوم افراد مبتلا به این بیماری نیز دارای پوســـت‌هایی با حساسیت به نور می‌باشند.

پورفیری متغیر *(Porphyria variegata)*

افـــراد مبتلا بـــه این شـــکل از پورفیری، که بـــه ویژه در آفریقای جنوبی رایج‌تر می‌باشـــد، پوســـت با حساســـیت متغیر به نور با ویژگی‌های عصبی (نرولوژیکی) و احشـــایی را نشـــان می‌دهنـــد که علائم بیماری می‌تواند توســـط داروها نیز تحریک شود. افزایش دفع پیش سازهای پورفیرین، مثل پروتوپورفیرین و کوپروپورفیرین در مدفوع قابل شناسایی می‌باشد و این اختلال در اثر نقص آنزیم پروتوپورفیرینوژن اکســـیداز که توسط ژن PPOX کد می‌شود، ایجاد می‌گردد.

پورفیری‌های اریتروپویتیک

پورفیـــری اریتروپویتیـــک مـــادرزادی *(Congenital Erythropoietic Porphyria)*

تنهـــا نـــوع این گروه بـــا الگـــوی تـــوارث AR، پورفیری اریتروپوئیتیک مادرزادی (CEP) دارای حساســـیت شـــدید به نور همراه با تاول‌های پوستی می‌باشد که منجر به زخم‌های گسترده می‌شـــود، تا حدی که اکثر افـــراد مبتلا در نور طبیعی روز قادر به بیرون رفتن نمی‌باشند. همچنین، بسیاری از آنها دارای کم خونی همولیتیک می‌باشـــند و به انتقال خون منظم و اغلب اسپلنکتومی (برداشت طحال) نیاز دارند. افراد مبتلا دارای تغییر رنگ قهوه‌ای -قرمز در دندان‌ها هستند که زیر نور ماوراء بنفش، فلورسنت قرمز را نشـــان می‌دهد. CEP ناشی از نقص آنزیم uroporphyrinogen III یوروپورفیرینوژن ســـنتاز IIIاســـت که توسط ژن UROS کد می‌شود.

پروتوپورفیری اریتروپویتیکی

پروتوپورفیری اریتروپوئیتیک ناشی از نقص آنزیم فروشلاتاز که توسط ژن EPP1 کد شده می‌باشد که مسئول وارد کردن آهن به درون پیش ساز پورفیرین برای تشکیل هم است.

افراد مبتلا حساسیت به نور و گاهی بیماری مزمن کبدی را نشان می‌دهند. درمان موفقیت آمیز حساسیت به نور با بتا کاروتن گزارش شده است.

شکل وابســـته به X این بیماری به دلیل جهش‌های کسب عملکردی در ژن ALAS2 ایجاد می‌شود (جهش فقدان عملکرد loss-of-function) در این ژن باعث کم خونی سیدروبلاســـتیکو وابسته به X می‌شود.

ناهنجاری‌های متابولیسم فلزات و عناصر کمیاب

در میان این گروه، موارد بســـیارنادری وجود دارند اما ما بر ناهنجاری‌های مرتبط با مس، آهن و روی تمرکز می‌کنیم.

ناهنجاری‌های متابولیسم مس

دو IEMs متمایز برای متابولیســـم مس شامل بیماری مِنکز Menkes disease (و بیماری ویلسون) Wilson disease وجود دارند.

بیماری مِنکز

بیماری منکز یک اختلال وابســـته به X مغلوب است که در آن مردان مبتلا در چند ماه اول زندگی دارای مشـــکلات تغذیه، اســـتفراغ می‌باشندو دچار ضعف در افزایش وزن هستند. به دنبال آن هیپوتونی، تشـــنج و تحلیل پیشـــرونده عصبی رخ می‌دهد و فرد مبتلا معمولاً تا ۳ ســـالگی در اثر عفونت تنفسی مکرر فوت می‌کند. یکـــی از ویژگی‌های بـــارز، عدم وجـــود رنگدانه در مو می‌باشد و موها حالت مجعد و شکننده نیز دارند. این حالت شبیه به پشم گوسفندانی اســـت که از کمبود مس رنج می‌برند. سطح ســـرمی مس و سرولوپلاسمین بســـیار پایین است. کلون سازی ژن برای بیماری منکز از طریـــق یک زن مبتلا با جابجایی X- اتوزوم تســـهیل شـــد و نشـــان داد که ژن مرتبط به این بیماری کد کننده پروتئین انتقال کاتیون (ATPase) برای مس می‌باشـــد (Cu^{++} انتقال دهنده ATPase، پلی پپتید آلفا، توسط ATPVA کد می‌شـــود). رژیم‌های درمانی با اگزوژن‌های مختلف منابع مس تا به امروز مزیت کمی داشته اند.

بیماری ویلسون (Wilson disease)

بیماری ویلسون، دارای الگوی توارث مغلوب آتوزومی می‌باشد، و معمولاً در دوران کودکی یا اوایل نوجوانی با حملات ناگهانی و یافته‌های عصبی غیرطبیعی، از جمله ناهماهنگی، حرکات غیرارادی، تونیسیته غیرطبیعی در عضلات، اختلال در تکلم (دیس‌آرتری)، اختلال در بلع (دیس فاژی)، و تغییرات در رفتار یا اختلال روانی آشکار، ظاهر می‌شود. معاینه بالینی ممکن است حلقه‌های کیزر فلیشر Kayser Fleischer را نشان دهد که حلقه‌های قهوه‌ای طلایی یا سبز در اطراف قرنیه هستند. تحقیقات می‌تواند وجود عملکرد غیرطبیعی کبدی که منجر به سیروز کبدی می‌شود، را نشان دهد.

تشخیص بیماری بوسیله سطوح بالای مس در کبد، کاهش غلظت پروتئین انتقال دهنده مس در سرم یعنی سرولوپلاسمین و نتایج آزمایش بارگذاری غیرطبیعی مس صورت می‌گیرد. ژن بیماری ویلسون، ATP۷B، بر اساس همولوژی پیش‌بینی‌شده با ژن منکنز شناسایی شد و نشان داده شده است که محصول ژن یک پروتئین انتقال دهنده کاتیونی ATPase است که در انتقال مس از سلول‌های کبدی به سیستم جمع‌آوری صفراوی نقش دارد. بهبود ویژگی‌های عصبی را می‌توان با استفاده از عوامل شلاته کننده مانند پنی سیلامین (D-penicillamine) به دست آورد.

ناهنجاری‌های متابولیسم آهن

هموکروماتوز (Homochromatosis)

هموکروماتوز یک اختلال شایع متابولیسم آهن با شروع دیر هنگام است که سبب تجمع آهن در بدن می‌گرددو علائم آن بین ۴۰ تا ۶۰ سالگی ظاهر می‌شود. کبد شایع ترین بافت آسیب دیده است که رسوب آهن منجر به سیروزکبدی و نارسایی کبد می‌شود. بیماران در معرض افزایش خطر ابتلا به هپاتوسولولار کارسینوما یاسرطان کبد هستند. سایر اندام‌هایی که ممکن است تحت تأثیر قرار گیرند شامل پانکراس، قلب، غده هیپوفیز، پوست و مفاصل می‌باشد. افزایش بار آهن به آسانی با حجامت درمان می‌شود و این روش در کاهش بیماری زایی و مرگ و میر بسیار موثر است. نسبت مردان مبتلا به زنان ۵ به ۱ می‌باشد و این بیماری در جمعیت عمومی تشخیص داده نمی‌شود درحالیکه بیشتر در بیماران دارای افزایش بار آهن ثانویه شناسایی می‌شود.

ژن HFE نزدیک به ناحیه HLA در موقعیت کروموزومی p۲۱ ۶ می‌باشد. حدود ۸۵ تا ۱۰۰ درصد (بسته به جمعیت) افراد مبتلا برای واریانت C282Y هموزیگوت هستند و فراوانی حاملین در اروپای شمالی تقریباً ۱ به ۱۰ می‌باشد. واریانت H63D در جمعیت عمومی شایع‌تر بوده و هموزیگوسیتی فقط باافزایش خطر متوسط (تقریبا چهار برابری) ابتلا به هموکروماتوز مرتبط است. افرادهتروزیگوت مرکب برای C282Y و H63D نفوذ کاهش یافته دارند - تصور می‌شود تنها ۱٪ از هتروزیگوت‌های مرکب احتمالاً علائم را نشان می‌دهند. ۵۰٪ از هموزیگوت‌های C282Y دچار اضافه بار آهن (هموکروماتوز) می‌شوند و تا یک سوم ممکن است علائم مربوط به اضافه بار آهن (هموکروماتوز) را بروز دهند.

آسیب اندام‌ها - سیروز کبدی، دیابت، کاردیومیوپاتی - در مردان بسیار شایع‌تر از زنان است. هموکروماتوز یک اختلال ژنتیکی هتروژن است که جهش‌هایی در ژن گیرنده ترانسفرین ۲ (TFR2) و ژن SLC40A1 که فروپورتین را کد می‌کند، نیز گزارش شده است. علاوه بر شکل رایج بیماری با الگوی مغلوب وسن شروع در بزرگسالی، یک نوع نادر جوانی با اضافه بار آهن و نارسایی بافتی قبل از از سن ۳۰ سالگی وجود دارد که در صورت عدم درمان کشنده است. هموکروماتوز نوزادی شدید می‌باشد و اغلب اتیولوژی نامشخصی دارد.

ناهنجاری‌های متابولیسم روی

اکرودرماتیتیس انتروپاتیکا (Acrodermatitis Enteropathica)

کمبود روی از گذشته به عنوان علت این اختلال شناسایی شده است که در دوران نوزادی با تورم پوستی(درماتیت)، اسهال و نارسایی رشد ظاهر می‌شود. تاسی سر، ابروها و مژه‌ها رایج است و ضایعات پوستی همراه با تاول مشاهده می‌شود. این بیماری با جهش‌های هموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب در ژن SLC39A4 همراه است که یک پروتئین غشایی را کد می‌کند که جذب روی را تسهیل می‌کند. خوشبختانه این یکی از IEMنقص مادرزادی متابولیسمی قابل درمان است که افراد مبتلا بایستی به صورت طولانی مدت از مکمل روی در رژیم غذایی استفاده کنند.

ناهنجاری‌های پراکسی‌زومی

پراکسی زوم‌ها اندامک‌های درون سلولی هستند که توسط یک غشای لیپیدی تک لایه‌ای محصور شده و در تمام سلول‌ها حضور دارد. پراکسی زوم‌ها به ویژه در کبد و سلول‌های پارانشیم کلیه فراوان هستند. ماتریکس اندامک حاوی بیش از ۴۰ آنزیم است که در تعدادی از واکنش‌های دخیل در اکسیداسیون

شکل ۱۲-۱۸ چهره یک نوزاد مبتلا به سندرم زلوگر که یک پیشانی برجسته دارد.

شکل ۱۳-۱۸ رادیوگرافی از زانوی یک نوزاد تازه متولد شده با سندرم زلوگر که کلسیفه شدن غیرطبیعی نقطه‌ای اپی‌فیز دیستال فمور را نشان می‌دهد.

اسیدهای چرب و بیوسنتز کلسترول که با مسیرهای متابولیک خارج از پراکسی زوم‌ها در تعامل می‌باشد، نقش دارد.

آنزیم‌های ماتریکس پراکسی زومی به واسطه پلی ریبوزوم‌ها سنتز می‌شوند سپس وارد سیتوزول شده و به پراکسی زوم‌ها منتقل می‌گردند.

این اختلالات به مواردی تقسیم می‌شوند که بر بیوژنز پراکسی زوم تأثیر می‌گذارند، مانند سندرم زلوگر، که در آن تعداد پراکسی زوم‌ها در تمام سلول‌ها کاهش می‌یابد و نقص در اکسیداسیون، مانند آدرنولوکودیستروفی وابسته به X وکندرودیسپلازی پانکتاتا (chondrodysplasiapunctata).

سندرم زل‌وگر (Zellweger syndrome)

نوزادان تازه متولد شده با سندرم زلوگر دارای هیپوتونی و ضعف هستند و ویژگی‌های خفیف بدشکلی چهره‌ای (شکل ۱۸,۱۲) که شامل یک پیشانی برجسته و یک ملاج قدامی بزرگ می‌باشد را دارند. همچنین ممکن است آب مروارید ویک کبد بزرگ داشته باشند. آنها دارای حملات ناگهانی وتاخیر رشدی هستند و معمولاً تا یک سالگی فوت می‌کنند. بررسی‌ها می‌توانند کیست‌های کلیوی و کلسیفه شدن غیرطبیعی را در انتهاهای در حال رشد غضروفی استخوان‌های بلند نشان دهند (شکل ۱۳-۱۸). طیف وسیعی از شدت این بیماری وجود دارد، و تشخیص‌های بالینی متفاوت برای انواع خفیف‌تر بیماری وجود دارد. تشخیص را می‌توان با افزایش سطح اسیدهای چرب با زنجیره بلند پلاسما و آنالیز ژن تایید کرد. این بیماری از نظر ژنتیکی هتروژنی دارد، زیرا هر یک از چندین ژن PEX برای بیوژنز پراکسی‌زوم حیاتی است. این بیماری ایجاد کننده سندرم بدشکلی برای ناهنجاری‌های مادرزادی متابولیسم IEM می‌باشد که غیرمعمول است، اما مورد دیگر سندرم اسمیت لملی اوپیتز، یک ناهنجاری ذاتی بیوسنتز کلسترول که ناشی از جهش در ژن استرول دلتا ۷ ردوکتاز (DHCR7) است و همچنین برخی از ژن‌های گروه MPS نیز می‌باشد.

آدرنولکودیستروفی پیوسته به X (X-Linked Adrenoleukodystrophy)

مردان مبتلا به اختلال آدرنولوکودیستروفی وابسته به X(ALD به طور کلاسیک در اواخر دوران کودکی با ضعف درعملکرد تحصیلی شناسایی می‌شوند. اگرچه تظاهرات ممکن است در هر سنی اتفاق بیفتد و زنان ناقل نیز ممکن است گاهی علائم را بروز دهند. گاهی هم هیچ علائمی بروز نمی‌کند. برخی از مردان در زندگی بزرگسالی ویژگی‌های عصبی خفیف‌تر و نارسایی آدرنال (عدم کفایت آدرنال)، دارند که اصطلاحا آدرنومیلونوروپاتی (adrenomyeloneuropathy) نیز نامیده می‌شود.

نشان داده شده است که ALD با نقص آنزیم اسید چرب بلند زنجیر CoAسنتاز مرتبط است، اما می‌تواند به دلیل کمبود یک پروتئین غشای پراکسیزومی ثانویه به علت جهش در ژن ABCD۱ ایجاد شود. درمان ALD با رژیمی که از روغنی با سطوح پایین اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیره - روغن لورنزو - استفاده می‌کند ناامیدکننده بوده است.

کوندرودیس پلازی پانکتاتای ریزوملیک (Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata)

کندرودیسپلازی پانکتاتا ویژگی رادیولوژیکی خاص از استخوان‌های نقطه نقطه یا کلسیفیکاسیون نقطه‌ای، را توصیف می‌کند معمولاً در اطراف مفاصل در اوایل دوره نوزادی ایجاد می‌شود و دلایل مختلفی دارد. با این حال، کندرودیسپلازی

پانکتاتای ریزوملیک نـــوع ۱ (RCDP۱)، یک ماهیت خاص دارد و یک اختلال در بیوژنز پراکســـی زوم اســـت. اســـتخوان بازوی پروگزیمال و گاهی اســـتخوان فمور نســـبتاً کوتـــاه (ریزوملیک) می‌شود و شـــکاف‌های کرونال در اجسام مهره‌ای ایجاد می‌شود. آب مروارید معمولاً در هنـــگام تولد یا بلافاصله پس از آن ظاهر می‌شود. نقص در رشـــد رخ می‌دهد، ناتوانی ذهنی شدید است و معمولاً صرع ایجاد می‌شود.

بیشـــتر کودکان تا ۱۰ ســـالگی و برخی خیلی زودتر فوت می‌کنند. شـــکل خفیف‌تری از بیماری اغلب شـــامل آب مروارید مادرزادی، مشـــکلات جزئی اســـکلتی و ناتوانی ذهنی با شدت بسیار کمترمی باشد. از نظر بیوشـــیمیایی، کمبود پلاسمالوژن‌ها در گلبول قرمزو افزایش ســـطح فیتانیک اســـید در پلاســـما رخ می‌دهد و اسیدهای چرب بســـیار بلند زنجیر طبیعی هستند. تنها ژن جهش یافته مرتبط با کندرودیســـپلازی پانکتاتای ریزوملیک نوع ۱ (RCDP۱)، PEX7 اســـت که کدکننده گیرنده‌ای برای زیر مجموعه‌ای از آنزیم‌های ماتریکس پراکسی زومی می‌باشد.

ناهنجاری‌های متابولیسم اسید چرب و اجسام کتونی

این گروه از بیماری‌ها شـــامل عیوب مختلف در متابولیسم و چرخه کارنیتین اســـت. چرخه کارنیتین یک مسیر بیوشیمیایی می‌باشـــد که برای انتقال اســـیدهای چرب بلند زنجیره به داخل ماتریکـــس میتوکندری لازم بوده و ســـپس اســـیدچرب‌هایی با طـــول کمتر از ۱۰ کربن برای تشـــکیل اســـترهای آســـیل کوآ فعال می‌شوند. چرخه کارنیتین بخشـــی از مسیر اکسیداسیون β میتوکندریایی می‌باشد که نقش عمده‌ای در تولید انرژی، به ویژه در دوره‌های روزه داری ایفا می‌کند. کمبود کارنیتین یک ویژگی ثانویه از بیماری‌های β اکسیداسیون است، نقص انتقال کارنیتین، یک نقص اولیه می‌باشد، و این بیماری نادر به طور قابل توجهی به جایگزینی کارنیتین پاسخ می‌دهد.

شـــایع‌ترین اختـــلالات اکسیداســـیون اســـیدهای چرب – (بیماری‌های ناشـــی از کمبود آنزیم‌های "۱ دهیدروژناز زنجیره‌ای آســـیل کوآ "۱) – که می‌توانند به طور گسترده به عنوان اختلالات عملکرد میتوکندری دسته‌بندی شوند، در ادامه توضیح داده شده‌اند.

ناهنجاری‌های میتوکندریایی اکسیداسیون اسید چرب

نقص اســـیل- کوآ دهیدروژناز زنجیره متوسط Medium-Chain Acyl-CoA) (MCAD) Dehydrogenase Deficiency

کمبود آســـیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط (MCAD) شـــایع ترین بیماری از این گروه از بیماری‌ها اســـت که اغلب به صورت هیپوگلیســـمی هیپوکتونمی (ناشی از ناشتایی) نشان داده می‌شود. نقص متابولیک به این صورت است که چربی نمی‌تواند به اندازه کافی ســـریع تجزیه شود تا نیازهای بدن را فراهم کند، به ویژه در دوره‌های اســـترس زا که نیاز بـــه انرژی بالاتر از حد طبیعی اســـت، مانند بیماری‌های همزمـــان – زمانی که کالری دریافتی اغلب کاهش می‌یابد. هپاتومگالی (بزرگی کبد) و اختلال عملکرد کبد ممکن اســـت در یک دوره حاد وجود داشـــته باشد. شروع بیماری اغلب در ۲ سال اول زندگی است و به طرز ناراحت کننده ایی گاها کشـــنده می‌باشد و شبیه به سندرم مرگ ناگهانی نوزاد اســـت. مدیریت بیماری بر حفظ جذب کالری کافی و پرهیز از روزه داری استوار اســـت، که می‌تواند در کودکان خردسال در هنگام بیماری چالش برانگیز باشـــد. یک اختلال با توارث مغلوب آتوزومی AR ناشـــی از جهـــش در ژن ACADM، اکنون در ۹۰ درصد آلل‌های ناشی از یک جهش نقطه ای، و غربالگری جمعیت نوزادان در بسیاری از کشورها روتین می‌باشد.

نقص‌های مربوط به دهیدروژناز اســـیل- کوآ زنجیره بلند و اسیل- کوآ زنجیره کوتاه و دهیدروژناز ۳- هیدروکسی اسیل- کوآ زنجیره بلند

ایـــن بیماری نادر با الگوی تـــوارث AR در اوایل زندگی با ترکیبی متغیر از علائم اسکلتی و کاردیومیوپاتی، اختلال عملکرد ســـلول‌های کبدی همراه بـــا هپاتومگالی و انســـفالوپاتی ظاهر می‌شـــوند. درمان شامل حفظ تغذیه و اجتناب از روزه داری است، اما در بیماری‌های ناشـــی از نقص‌های زنجیره کوتاه آســـیل کوآ چندان مفید نیست.

نقص آســـیل- کوآ دهیدروژنازهای چندگانه، یا اسیدوری گلوتاریک II

اســـیدوری گلوتاریک نوع II متغیر اســـت، و دو نوع شدید آن دارای ســـن شـــروع در نوزادی می‌باشـــد، یکی از آنها دارای ناهنجاری‌های دســـتگاه ادراری تناسلی اســـت. در هر دوی این دو نوع شـــدید، هیپوتونـــی، هپاتومگالی، اســـیدوز متابولیکی و هیپوکتونمی هیپوگلیســـمی اتفاق می‌افتد. شـــکل با شروع دیر هنگام ممکن است در اوایل دوران کودکی، به جای دوره نوزادی، با ناتوانی در رشـــد، اسیدوز متابولیک، هیپوگلیسمی و انسفالوپاتی ظاهر شـــود. درمان اشکال شـــدید فقط حمایتی است، اما در نوع خفیف‌تر ریبوفلاوین، کارنیتین و رژیم‌های غذایی کم پروتئین و کم چربی موفقیت آمیزتر بوده است.

ناهنجاری‌های متابولیسم انرژی

این گروه وسیع از بیماری‌ها شامل اختلالات مختلف مؤثر بر کمپلکس پیروات دهیدروژناز، که شامل یک شکل وابسته به X (XL) می‌باشد، و همچنین اختلالات گسترده و مهم زنجیره تنفسی میتوکندری است.

ناهنجاری‌های زنجیره تنفسی میتوکندریایی

بیماری میتوکندریایی اولین بار در سال ۱۹۶۲ در بیماری که میتوکندری او دارای ناهنجاری‌های ساختاری و ناهماهنگی بین اکسیداسیون و فسفوریلاسیون بود، شناسایی شد. هرچند ۲۰ سال پس از آن، ارتباط DNA میتوکندریایی جهش یافته (mtDNA) با بیماری‌های انسانی جلب نظر کرد mtDNA. کوچک دو رشته‌ای حلقوی (شکل ۷-۲) حاوی ژن کد کننده RNA ریبوزومی (rRNA) و چندین RNA ناقل (tRNA) مورد نیاز برای بیوسنتز پروتئین میتوکندریایی، و همچنین برخی از پروتئین‌های دخیل درزنجیره انتقال الکترون است. Mt-DNA ۵۵۲۳ کدون و در مجموع ۳۷ محصول ژنی دارد. نوکلئوتیدهای گوانین و سیتوزین بین دو رشته mtDNA به طور نامتقارن قرار گرفته اند - رشته غنی از گوانین، رشته سنگین (H) نام دارد و رشته غنی از سیتوزین به عنوان رشته سبک (L) شناخته می‌شود. کنترل همانندسازی و رونویسی توسط یک توالی (bp) ۱۱۲۲ از مولکول mtDNA صورت می‌گیرد که به عنوان حلقه جایگزینی یا حلقه D (D-LOOP) شناسایی می‌شود. فسفوریلاسیون اکسیداتیو (OXPHOS) فرآیند بیوشیمیایی است که مسئول تولید مقادیر زیادی ATP مورد نیاز برای انرژی سلولی می‌باشد. این فرآیند توسط پنج کمپلکس آنزیمی داخل میتوکندریایی صورت می‌گیرد که به آنها کمپلکس I تا V گفته می‌شود و ۱۳ Mt-DNA زیر واحد OXPHOS، ۲۲ tRNA و ۲rRNA را تولید می‌کند.

نامگذاری " کمپلکس ها" به درستی صورت گرفته است (شکل ۱۴-۱۸). برای مثال، آنالیز کمپلکس I، تقریباً ۴۵ زیرواحد مختلف را نشان داد - که ۳۸ زیرواحد توسط هسته و هفت زیرواحد توسط میتوکندری کد می‌شود- که جهش در هر یک از آنها می‌تواند موجب بیماری شود. اکثر افراد مبتلا دارای فنوتیپ نوروپاتی بینایی ارثی Leber (LHON) یا سندرم لی (Leigh syndrome) هستند. کمپلکس V شامل ۱۲ یا ۱۳ زیر واحد است که دو زیرواحد ATPase ۶ و ATPase ۸ توسط mtDNA کدمی شوند. به نظر می‌رسد حداکثر فعالیت کمپلکس V نیاز به پیوند محکم با کاردیولیپین دارد (به سندرم بارث مراجعه کنید)،که توسط DNA هسته‌ای کد می‌شود.

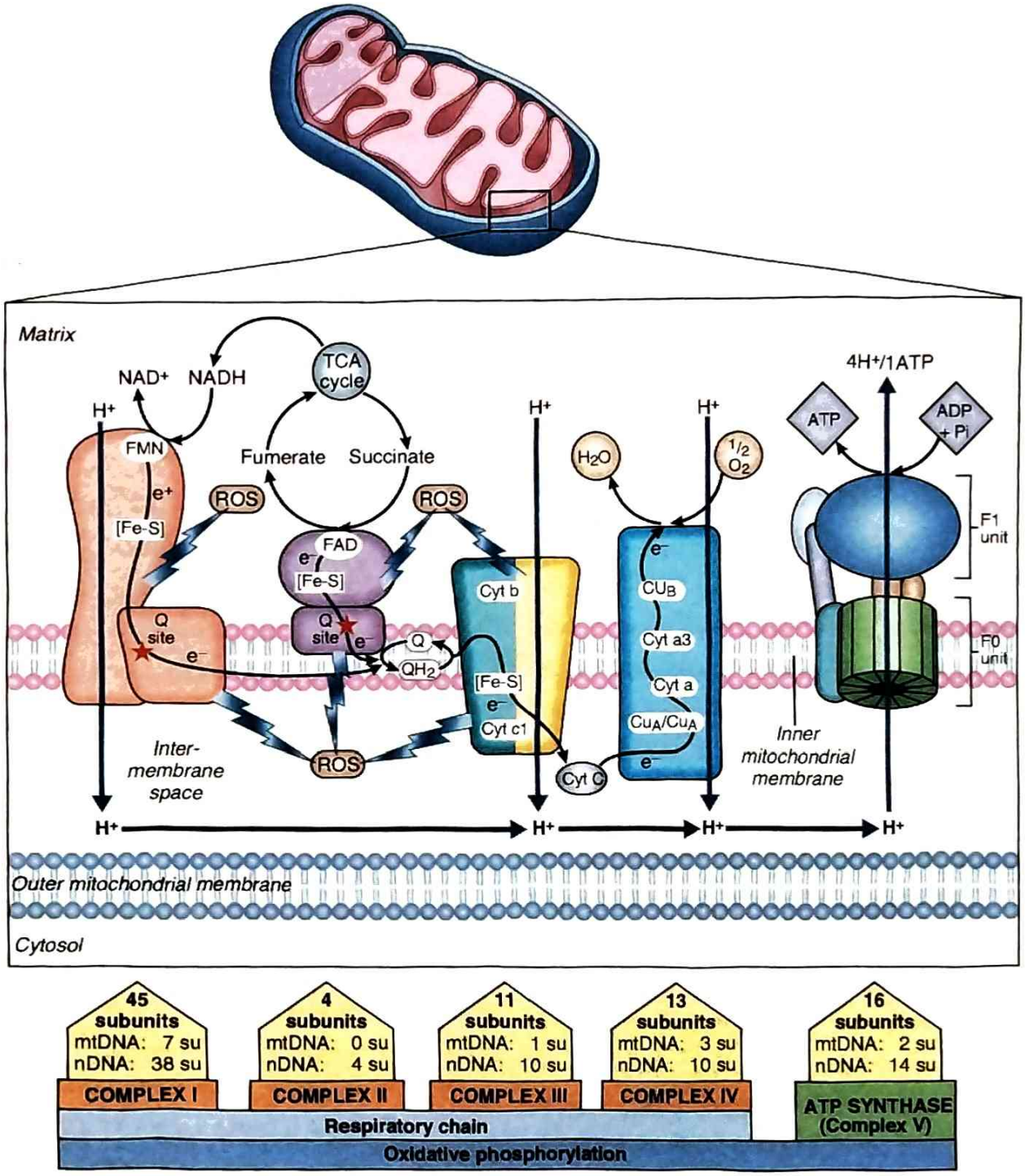
از آنجایی که اغلب پروتئین‌های میتوکندریایی، مانند زیر واحدهای درگیر در انتقال الکترون، توسط ژن‌های هسته‌ای کد می‌شوند، اغلب آن‌ها دارای الگوی توارث آتوزوم مغلوب (AR) هستند، اما اشکال غالب آتوزومی (AD) و وابسته به (X XL) نیز رخ می‌دهند. مانند سایر بیماری‌های متابولیک مغلوب آتوزومی، اختلالات ناشی از جهش در این ژن‌ها خالص می‌باشند. با این حال، اختلالاتی که به دلیل جهش در mtDNA به علت پدیده هتروپلاسمی حاصل می‌شود، بسیار متغیر هستند (شکل ۳۰-۶). ویژگی‌های بالینی عمدتاً ترکیبی از علائم عصبی (آنسفالوپاتی، زوال عقل، آتاکسی، دیستونی، نوروپاتی و تشنج) و علائم میوپاتی (هیپوتونی، ضعف و کاردیومیوپاتی با نقص هدایتی) است. سایرعلائم و نشانه‌های شامل ناشنوایی، دیابت شیرین و پیگمانتاسیون شبکیه‌ای واسیدوز می‌باشد. تظاهرات بالینی بسیارمتغیر است که سیتوپاتی میتوکندریایی باید به عنوان یک احتمال در هر سنی (بیماری یک جزء عصبی یا میوپاتیک دارد) در نظر گرفته شود. چندین ماهیت بالینی متمایز مشخص شد. اگرچه برخی از آنها به طور چشمگیری همپوشانی دارند، اما میزانی از همبستگی فنوتیپ ژنوتیپ مطرح است.

بیماری صرع میولونیک و فیبر قرمز ناهموار((MERRF))
((Myoclonic epilepsy and ragged red fiber))

بیماری صرع میوکلونیک و فیبر قرمز ناهموار (MERRF) نخستین بار در سال ۱۹۷۳ توصیف شد و به این دلیل که رنگ‌آمیزی سه رنگی گوموری بافت عضلانی که رسوب‌های غیرطبیعی میتوکندری‌ها را به صورت «قرمز ناهموار» نشان داد،به این صورت نامیده شد. در سال ۱۹۸۸ مشخص شد که این بیماری توارث مادری دارد. تصویر کلاسیک صرع میوکلونیک پیشرونده، دارای میوپاتی و جنون با پیشروندگی تدریجی است. آتروفی بینایی اغلب وجود دارد و الکتروانسفالوگرام مشخصاً غیر طبیعی است. معاینات پس از مرگ مغزی، تخریب گسترده عصبی را نشان می‌دهد. در سال ۱۹۹۰ گزارش شد که MERRF در نتیجه‌ی یک جهش نقطه‌ای در ژن tRNA لیزین (t-RNA lys) حاصل می‌شود.

انسفالومیوپاتی میتوکندریایی، اسیدوز لاکتیکی و حملات شبه سکته‌ای (MELAS)

این بیماری که برای اولین بار در سال ۱۹۸۴ مشخص شد، به عنوان MELAS شناخته می‌شود و اکنون به عنوان یکی از شایع ترین اختلالات میتوکندری می‌باشد. ممکن است یکی از



شکل ۱۴-۱۸ تصویری از سیستم‌های زنجیره تنفسی میتوکندری و سیستم فسفوریلاسیون اکسیداتیو. چهار کمپلکس زنجیره تنفسی و آدنوزین تری فسفات سنتاز (ATP سنتاز)کمپلکس V طرحواره شده اند و مسیرهای الکترونی/پروتونی در امتداد این کمپلکس‌ها نشان داده شده است. ADP، آدنوزین دی فسفات؛ ATP، آدنوزین تری فسفات؛ FAD، فلاوین آدنین دی نوکلئوتید؛ FMN، مونونوکلئوتید فلاوین؛ ROS، گونه‌های اکسیژن فعال؛ TCA، چرخه اسید تری کربوکسیلیک (سیتریک).

ویژگی‌های این بیماری کوتاهی قد باشد، اما رخداد شبیه سکته مغزی مشخصه بارز این اختلال می‌باشد، اگرچه این حملات لزوما در همه اعضای مبتلای یک خانواده رخ نمی‌دهد. هنگامی که حملات رخ می‌دهد،ممکن است به صورت استفراغ، سردرد یا اختلال بینایی ظاهر می‌شود و گاهی به همی پلژی گذرا (فلج یک طرف بدن) یا همی انوپی (کم شدن بینایی یا نابینایی در بخشی از میدان بینایی م) منجر می‌شوند. یکی از ویژگی‌های رایج این بیماری، دیابت شیرین نوع ۲، به‌علاوه ناشنوایی حسی عصبی است (که به عنوان دیابت و ناشنوایی با توارث مادری [MIDD] توصیف می‌شود.) این ویژگی‌های بالینی اخیر با

رایج‌ترین جهش، (جایگزینی A>G در نوکلئوتید ۳۲۴۳.m) همراه است، که tRNAUUR لوسین (tRNA leucineUUR) را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این جهش در تقریباً ۸۰ درصد بیماران یافت می‌شود و به دنبال آن یک انتقال T>C در نوکلئوتید ۳۲۷۱.m رخ می‌دهد که بر tRNA UUR لوسین نیز تأثیر می‌گذارد.

نورودژنراسیون آتاکسی و رتینیت پیگمنتوزا ((NARP ((Neurodegeneration, Ataxia, and Retinitis Pigmentosa

مشخصه اولیه این بیماری بروز شب کوری است که ممکن است سال‌های بعدی با علائم عصبی همراه باشد. جنون ممکن است در بیماران مسن‌تر اتفاق بیفتد، اما تشنج تقریباً در هر سنی می‌تواندبروز کند و تاخیر تکوینی در بیماران جوان‌تر رخ می‌دهد. اکثر موارد به علت یک جهش منفرد جایگزینی T>G در نوکلئوتید ۸۹۹۳.m که در ناحیه کد کننده زیرواحد ۶ ATPase قرار دارد، ایجاد می‌شود. این تغییر اغلب تحت عنوان جهش (NARP تخریب عصبی، آتاکسی و رتینیت پیگمانتوزا) نامیده می‌شود.

بیماری لِی (Leigh disease)

این بیماری با علائم عصبی، متشکل از ضایعات (لزیون) اسفنجی شکل معمول گانگلیای بازال، تالاموس، ماده خاکستری و پوشش ساقه مغز مشخص می‌شود. در فرم شدید بیماری، مرگ در دوران نوزادی یا اوایل کودکی رخ می‌دهد و اولین بار جهش m.8993 T>G NARP در یکی از این بیماران شناسایی شد. در نتیجه، یک نوع از بیماری لی به سادگی یک نوع شدید NARP است و نسبت‌های بالاتری از mtDNA جهش یافته در این موارد گزارش شده است. با این حال، گاهی جهش مجدد مشاهده می‌شود. که بین بستگان درجه اول ممکن است از مرگ در اوایل کودکی تا بهبودی آهسته از بیهوشی عمومی متغیر باشد.

پاتولوژی یکسان یا بسیار مشابه، و یک دوره بالینی مشابه، اکنون در بیماران با طیف وسیعی از نقایص مولکولی مختلف توصیف شده است. نقص سیتوکروم c در تعدادی از بیمارانی گزارش شده است که دارای جهش‌هایی در ژن SURF1 هستند، که یک ژن هسته‌ای می‌باشد و یک فاکتور نگهدارنده احتمالی برای سیتوکروم c را کد می‌کند که این فاکتور برای سیتوکروم c وکمپلکس IV حیاتی می‌باشد.

ده‌ها ژن کد کننده زیرواحدهای حیاتی مختلف سیتوکروم c

شناسایی شده اند، تعداد آنها همچنان درحال افزایش است و آنها از الگوی توارث مغلوب آتوزومی AR پیروی می‌کنند. بنابراین بیماری لی از نظر ژنتیکی هتروژن است و همچنین شامل یک فرم وابسته به XL X ژن (NDUFA1) مرتبط با نقص کمپلکس ۱ می‌باشد.

نوروپاتی بینایی ارثی لبر (Leber Hereditary Optic Neuropathy)

LHON اولین بیماری انسانی بود که نشان داد از یک جهش نقطه‌ای درmtDNA ناشی می‌شود. در حال حاضر حدود ۱۸ جهش مختلف آن توصیف شده است. شایع ترین جهش در نوکلئوتید ۱۱۷۷۸.m (MTND4) رخ می‌دهد که ۷۰% موارد در اروپا و بیش از ۹۰% موارد در ژاپن را شامل می‌شود. این بیماری با فقدان حاد یا تحت حاد بینایی مرکزی بدون درد ظاهر می‌شود که عمدتا بین سنین ۱۲ تا ۳۰ سالگی اتفاق می‌افتد. مردها در شجره نامه‌های مبتلا بسیار بیشتر از زن‌ها در معرض نابینایی هستند. در برخی از شجرنامه‌های (LHON)، مشکلات عصبی دیگری هم رخ می‌دهد.

تشخیص خطاهای ذاتی متابولیسم پیش از تولد

برای اکثر IEMهایی که در آنها یک محصول ژن غیرطبیعی یا ناقص قابل شناسایی است، تشخیص پیش از تولد ممکن است. آنالیز بیوشیمیایی آمنیوسیت‌های کشت داده شده در آمنیوسنتز سه ماهه دوم بارداری امکان‌پذیر است، اما تا حد زیادی جای خود را به آزمایش‌های اولیه با استفاده از پرزهای کوریونی مستقیم یا کشت داده شده (CV) داده است، که سبب تشخیص در هفته‌های ۱۲ تا ۱۴ بارداری می‌شود. برای اکثر بیماری‌ها، آنالیز مستقیم DNA جایگزین آنالیز بیوشیمیایی شده است. این روش از تأخیر ذاتی کشت بافت پرز کوریونی CV جلوگیری می‌کند و برای خطاهای ذاتی که اساس بیوشیمیایی آنها به طور واضح شناسایی نشده است، یا هنگامی که آنزیم در آمنیوسیت‌ها یا پرز کوریونی CV بیان نمی‌شود، ارزش ویژه‌ای دارد.

تشخیص قبل از تولد اختلالات میتوکندری به علت جهش‌های mtDNA می‌باشد که مشکلات خاصی را به دلیل مشکل هتروپلاسمی و ناتوانی در پیش‌بینی بیماری برای نتایج به‌دست‌آمده (چه مثبت یا منفی برای جهش موردنظر) ارائه می‌کند. این مسائل در مشاوره چالش‌برانگیز است و همچنین در نظر گرفتن سایر گزینه‌های تولیدمثلی مانند اهدای تخمک را افزایش می‌دهد. امکان میتوکندری‌های اهدایی با استفاده از تکنولوژی انتقال هسته‌ای نیز در حال تبدیل شدن به واقعیت است (به فصل ۲۰ مراجعه کنید).

مفاهیم بنیادی

۱- فرآیندهـــای متابولیکی در تمامی گونه‌ها به صورت مرحله‌ای انجام می‌شـــوند که هر مرحله توســـط یک آنزیم خاص حاصل از یک ژن خاص کنتـــرل می‌گردد و در نتیجه مفهوم یـــک ژن- یک آنزیم را ارائه می‌دهد.

۲- انســـداد مسیر متابولیکی منجر به انباشت حد واسطهای متابولیکی و یا کمبود محصول نهایی آن مســـیر متابولیکی خاص می‌گردد که اصطلاحاً "خطای ذاتی متابولیسم نامیده می‌شود.

۳- اکثرخطاهای ذاتی متابولیســـمی به صورت صفات اتوزومال مغلوب یا وابســـته به X مغلوب به ارث می‌رســـند. تعداد کمی از این خطاها ناهنجاری‌ها دارای توارث غالب اتوزومی می‌باشد و شامل آنزیم‌های محدودکننده‌ی ســـرعت، گیرنده‌های ســـطح ســـلولی یا آنزیم‌های مولتی‌مری به واســـطه‌ی عدم کفایت هاپلوئیدی یا جهش‌های منفی غالب می‌باشند.

۴- طیف گســـترده‌ای از خطاهای ذاتی متابولیســـم در دوره‌ی نوزادی غربالگری می‌شـــود و با محدودیت‌های غذایـــی یا مکمل‌ها به طور موفقیت‌آمیزی درمان می‌شوند.

۵- توالی یابی کل اگزوم یا کل ژنوم به طور فزاینده‌ای به عنوان یکی از تحقیقات اولیه برای نوزادان و کودکانی که با بیماری‌های متابولیکی مشـــکوک مراجعه می‌کنند، مورد استفاده قرار می‌گیرد، به ویژه اینکه تشخیص زودهنگام ممکن است به جلوگیری از عواقب طولانی مدت در صورت وجود درمان کمک کند.

۶- تشـــخیص پیش از تولد بسیاری از خطاهای مادرزادی متابولیسمی به طور فزاینده‌ای با آنالیز مســـتقیم جهش‌هایی که جنین در معرض خطر آنها است، به جای روش‌های بیوشیمیایی مرسوم انجام می‌شود.

۷- بیماری‌های میتوکندریایی به روش‌های مشـــابه با خطاهای ذاتی متابولیسم بروز می‌کنند و معمولاً از الگوی توارث مادری (میتوکندری) یا مغلوب اتوزومی پیروی می‌کنند، اگرچه برخی دارای الگوی توارث غالب اتوزومی و به ندرت وابسته به X مغلوب می‌باشند

۸. به دلیل مشـــکل هتروپلاســـمی و درجات مختلف شدت، تشخیص پیش از تولد بیماری ناشی از جهش‌های ژنوم میتوکندریایی به دلیل دشواری زیاددر پیش‌بینی فنوتیپ، پیچیده است.

سناریو بالینی ۱

والدین پســـر ۲/۲۱ ســـاله برای چهارمین فرزندشـــان نگران هستند. هنگامی که او یک عفونت تنفسی بالا همراه با تب دارد، حمله‌هایی از آن را تجربه می‌کند

بی‌حالی، خواب‌آلودگی و استفراغ قابل‌توجه، در مقایسه با سایر کودکان در هنگام ســـرماخوردگی بسیار بیشتر است، اگرچه به نظر نمی‌رسد که او بیشتر از سایر کودکان از دوره‌های عفونی رنج می‌برد.

یک بار ۶ ماه پیش فکر کردند ممکن اســـت تشـــنج داشته باشد اما گذرا بود. به طور کلی رشـــد و توسعه او کاملا رضایت بخش به نظر می‌رسد. معاینه در کلینیک تایید می‌کند که او دچار بدشکلی نیست و مورد غیر طبیعی پیدا نشـــده است. والدین اولین فرزند خود را در ۴ ماهگی پس از یک بیماری زودرس کوتاه به دلیل مرگ از دست دادند و در ادامه صاحب دو فرزند دیگر شـــدند که سالم هستند و در مدرسه خوب عمل می‌کنند.

۱. تاریخچه چه چیزی را نشان می‌دهد؟

۲. چه بررسی‌هایی انجام می‌دهید؟

سناریو بالینی ۲

یک دختر ۹ ســـاله ســـابقه تحمل وعمل ضعیـــف و افزایش ضعف عضلانی دارد و عملکرد او در مدرســـه کاهش یافته است. مادر او، ۴۴ ساله، خستگی فزاینده‌ای دارد، اگرچه او در سن ۴۰ سالگی یک ســـکته مغزی کوچک داشته است. او همچنین در طی یک دوره ۵ تا ۱۰ ســـاله دچار کاهش قابل توجهی در شـــنوایی خود شده بود. مادربزرگ مادری این دختر ۹ ســـاله در دهه ۵۰ خود دچار ســـکته مغزی شـــد و در ســـن ۶۰ ســـالگی دچار زوال عقل شد و در سن ۶۳ ســـالگی درگذشت. سابقه خانوادگی عادی است. سابقه بالینی و خانوادگی چه چیزی را نشان می‌دهد؟

نکات فصل ۱۸ نکاتی از تامپسون

- در ژن PAH ناهمگنی آللی وجود دارد و مهمترین پیامد بالینی آن این موضوع است که اغلب هایپر فنیل آلانینمی هتروزیگوت‌های مرکب هستند.
- ۱ تا ۳% بیماران هایپر فنیل الانینمی، ژن PAH نرمال است و دارای نقص در یکی از مراحل بیوسنتز یا شکل دوباره BH4 یعنی کوفاکتور PAH می‌باشد. بیماران مبتلا به نقص BH4 اولین بر به این علت شناسایی شدند که علیرغم رژیم غذایی دارای فنیل آلانین کم این افراد دارای مشکلات عصبی شدید در اوایل زندگی خود بودند و این پیامد به دلیل نیاز دو آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز و تریپتوفان هیدروکسیلاز به کوفاکتور BH4 می‌باشد هر دو هیدروکسیلاز برای سنتز ناقلین عصبی تک آمینی مانند دوپامین نور اپی نفرین اپی نفرین و سروتونین حیاتی هستند. ناهمگنی لکوسی هایپر فنیل الانینمی از جهت اینکه درمان افراد دارای نقص در متابولیسم BH4 با افراد دارای جهش PAH متفاوت است.
- جهش در سپی آپترین ردوکتاز یک آنزیم در مسیر بیوسنتز BH4 عامل هایپر فنیل آلانینمی نیست و در این مورد فقط دیستونی پاسخ دهنده به دوپا به دلیل نفص در سنتز دوپامین و سروتونین مشاهده می‌شود و مسیر جایگزین برای مرحله نهایی در سنتز BH4 وجود دارد که دو زدن نفص سپی آپترین ردوکتاز در بافت محیطی مثالی از GENETIC REDUNDANCY است
- بیماری تی ساکس به دلیل کمبود قابل توجه هگزوزآمینیداز A (HEXA) ایجاد می‌شود اثر اصلی این آنزیم علیرغم حضورش در تمام مناطق در مغز است که جایگاه اصلی سنتز گانگلوزید GM2 است. HEXA فعال از نظر کاتالیتیک، محصول یک سیستم سه ژنی است این ژنها زیرواحد آلفا و بتای آنزیم و یک پروتئین فعال کننده را کد می‌کند. جهش موجود در ژن HEXA زیرواحد آلفا را تحت تاثیر قرار می‌دهد و با ایجاد اختلال در فعالیت آنزیم HEXA سبب بیماری تی ساکس می‌شود. نقص موجود در ژن HEXB یا ژن کد کننده پروتئین فعال کننده، فعالیت آنزیم HEXA و HEXB را مختل کرده و سبب به ترتیب بیماری سندهوف و کمبود پروتئین فعال کننده می‌شود.
- بیماری سلول I نوعی بیماری ذخیره ایی لیزوزومی است که توارث مغلوب اتوزومی دارد. این افراد دارای اختلالات چهره ایی، تغییرات اسکلتی و عقب ماندگی شدید در رشد و عقب افتادگی ذهنی و بقای کمتر از ۱۰ سال دارند. در این بیماران مقادیر سلولی بسیاری از هیدرولازها ی اسیدی لیزوزومی شدیدا کم می‌شود و علت آن عدم رخداد تغییرات پس از ترجمه بر روی هیدرولازها است در این بیماران انزیم انتقال دهنده عامل فسفات به باقیمانده مانوز دچار نقص شده است.
- مقدار زیادی از جهش‌های بدمعنا سبب ایجاد بیماریهایی در انسان می‌شود که که افزایش گلیکوزیلاسیون N در پروتئینها همراه است. این گلیکوزیلاسیون به دنبال جهش‌هایی است که منجر به تشکیل جایگاه N گلیکوزیلاسیون در پروتئین جهش یافته است. این جایگاه جدید که سبب گلیکوزیلاسیون نامناسب پروتئین جهش یافته می‌شوند سبب بیماری نادر با توارث مغلوب آتوزومی به نام قابلیت مندلی ابتلا به بیماری مایکوباکتریال (MSMD) است. این بیماران مستعد ابتلا به عفونتهای منتشر مانند Bacillus calmette Guerin هستند. در گروه محدودی از بیماران msmd بیماری نتیجه بدمعنا در ژن گیرنده ۲ اینترفرون گاما IFNGR2 می‌باشد که سبب ایجاد جایگاه N گلیکوزیلاسیون جدید در پروتئین IFNGR2 جهش یافته می‌شود و گیرنده جهش یافته حاصله قادر به کنش با اینتفرون گاما نیستند.
- کمبود آلفا ۱ آنتی تریپسین سبب انسداد ریوی مزمن و سیروز کبدی می‌شود. پروتئین آلفا - ۱ آنتی تریپسین مهار کننده سرین پروتئاز می‌باشد و نام رسمی ژن آن SERPINA1 است. ژن آلفا ۱ آنتی تریپسن در کبد بیان می‌شود و تنها آلل Z (Glu 342Lys) تقریبا شایع است. بیماری ریوی مرتبط با آلل z در کمبود آلفا ۱ آنتی تریپسین در نتیجه تغییر تعادل طبیعی بین الاستاز و آلفا ۱ آنتی تریپسین است که سبب تجزیه پیشرونده الاستین دیاره آلوئولی می‌شود.
- طبقه بندی جهش گیرنده LDL :

جهش‌های ژن گیرنده LDL را می‌توان بر حسب اینکه کدام مرحله از مسیر سلولی گیرنده در اثر جهش مختل شده است به ۶ گروه طبقه بندی می‌شود :

۱. جهش گروه ۱: آلل‌های خنثی هستند که جلوی تولید هرگونه گیرنده قابل شناسایی را می‌گیرند. این گروه شایعترین نوع بیماری‌های ناشی از جهش در این لکوس می‌باشند و ۵ گروه باقیمانده، گیرنده ساخته می‌شود اما عملکرد آن مختل شده است.
۲. جهش گروه دوم ویژگی‌هایی از پلی پپتید را که برای جایگزینی آن حیاتی است تعیین می‌کنند. جهش نسبتا شایع گروه ۲ را نقص در انتقال می‌نامند زیرا گیرنده LDL به جای انتقال به گلژی در محل سنتز خود یعنی ER تجمع می‌کنند.
۳. گروه سوم به اینورت است که گیرنده جهش یافته به سطح سلول می‌رسد اما توانایی اتصال به LDL را ندارد.
۴. جهش گروه چهارم :قرار گیری گیررنده در حفره پوششدار را مهار می‌کند در نتیجه LDL متصل شده توانایی ورود را نخواهد داشت. این موتاسیونها جهش C ترمینال بخش سیتوزولی گیرنده را تغییر داده یا حذف می‌کند.

۵. جهش گروه ۵ آلل‌های نقص بازیافت هستند. بازیافت گیرنده نیازمند تفکیک گیرنده و LDL در اندوزوم است. جهش در دومن مشابه پیش‌ساز فاکتور رشد اپیدرمی از آزاد شدن لیگاند جلوگیری می‌کند و در نتیجه تجزیه گیرنده رخ می‌دهد.

۶. جهش گروه ششم سبب هدف‌گیری نامناسب رسپور جهش یافته به غشای قاعده - جانبی می‌شود. جهش در سیگنال‌ها سبب می‌شود گیرنده جهش یافته اشتباها به سطح راسی سلول کبدی منتقل شود و بازیافت گیرنده به غشای جانبی مختل می‌شود و سبب کاهش کلی آندوسیتوز گیرنده خواهد شد.

- موار نادری از هایپر کلسترولمی خانوادگی با وراثت غالب آتوزومی یافت شده است که نتیجه جهش‌های بدمعنا ی کسب عملکرد در ژن کد کننده پروتئاز PCSK9 است و نقش PCSK9 هدف گیری گیرنده LDL برای تخریب لیزوزومی می‌باشد. در نتیجه فراوانی گیرنده در سطح سلول کاهش می‌یابد و در نتیجه افزایش مقادیر کلسترول LDL در خون و بیماری عروق کرونر قلب می‌شود.
- واریانتهای شایع ژن PCSK9 می‌تواند با سطوح بسیار بالا یا پایین کلسترول LDL همراه باشد امروزه مشخص شده است چند واریانت توالی PCSK9 با سطح پایین کلسترول LDL پلاسما مرتبط هستند. مثلا در جمعیت آفریقایی آمریکایی یکی از دو واریانت بی معنای PCSK9 در ۲٫۶% از کل افراد مشاهده می‌شود، هرواریانت با کاهش معنی دار حدود ۴۰% کلسترول LDL همراه است. این کاهش اثر محافظتی نیرومندی در برابر بیماری عروق کرونر ایجاد کرده است و خطر ابتلا را تا ۹۰ % کم می‌کند.
- در بیماری آلزایمر رسوب پروتئین رشته ایی به نام پپتید بتا آمیلوئید و Tau رخ می‌دهد. پپتید Aβ از یک پروتئین بزرگتر به نام APPβ ایجاد می‌شود. پلاک آمیلوئیدی علاوه بر پپتید Aβ آپولیپوپروتئین B را نیز دارند. پروتئین αAPP یک پروتئین درون غشایی درون سلولی منفرد است که در اندوزوم ها، لیزوزوم ها، ER و گلژی وجود دارد و بسته به فعالیت نسبی سه پروتئاز سرنوشت متمایزی دارد. این سه پروتئاز شامل α- سکرتاز و β-سکرتاز و نهایتا γ- سکرتاز است در ۹۰% موارد پروتئین پیش ساز آمیلوئیدی αAPP توسط α- سکرتاز بریده شده و مانع تشکیل پتید Aβ می‌شود. در ۱۰% باقیمانده Bapp به واسطه سکرتاز β و γ برش می‌خورد که منجر به تولید پپتید غیر سمی Aβ40 یا پپتید Aβ42 می‌شود. Aβ42 نسبت به Aβ40 رشته‌های بیشتری تولید می‌کند و این ویژگی می‌تواند بیماری آلزایمر را در جمله بیماریهای ساختاری قرار دهد. علت اصلی آلزایمر تک ژنی تجمع پپتید Aβ42 است.
- ژن کد کننده پرسنیلین ۱ و ۲ در خانواده‌هایی که آلزایمر با توارث غالب دارند شناسایی شده است. پرسنیلین ۱ برای برش βAPP توسط γ- سکرتاز لازم است افزایش Aβ4 به دنبال جهش در پرسنیلین ۱ رخ داده است. جهش در پرسنیلین ۲ از نظر سن بروز بیماری متغیر می‌باشد (پرسنیلین ۱ از ۳۵ تا ۶۰ سالگی و پرسنیلین ۲ ۴۰ تا ۸۵ سالگی است).
- افراد ناقل APOε4 دارای خطر بالا برای ابتلا به آلزایمر هستند زیرا APOE در روند پردازش βAPP و چگالی پلاک آمیلوئید در مغز افراد مبتلا به آلزایمر تاثیر دارد.
- در فرد ناقل دارای جهش پرسینیلن ۲، اگر دو آلل ε۴ ژن APOE را داشته باشد نسبت به یک آلل با بروز در سن پایین‌تر همراه می‌باشد.

TABLE 12-5 Genes and Proteins Associated with Inherited Susceptibility to Alzheimer Disease

Gene	Inheritance	% of FAD	Protein	Normal Function	Role in FAD
PSEN1	AD	50%	Presenilin 1 (PS1): A 5 to 10 membrane-spanning domain protein found in cell types both inside and outside the brain	Unknown, but required for γ-secretase cleavage of βAPP.	May participate in the abnormal cleavage at position 42 of βAPP and its derivative proteins. More than 100 mutations identified in Alzheimer disease.
PSEN2	AD	1%-2%	Presenilin 2 (PS2): Structure similar to PS1, maximal expression outside the brain.	Unknown, likely to be similar to PS1.	At least 5 missense mutations identified.
APP	AD	1%-2%	Amyloid precursor protein (βAPP): An intracellular transmembrane protein. Normally, βAPP is cleaved endoproteolytically within the transmembrane domain (see Fig. 12-24), so that little of the β-amyloid peptide (Aβ) is formed.	Unknown.	β-Amyloid peptide (Aβ) is the principal component of senile plaques. Increased Aβ production, especially of the $A\beta_{42}$ form, is a key pathogenic event. Approximately 10 mutations have been identified in FAD.
APOE	See Table 12-6	NA	Apolipoprotein E (apoE): A protein component of several plasma lipoproteins. The apoE protein is imported into the cytoplasm of neurons from the extracellular space.	Normal function in neurons is unknown. Outside the brain, apoE participates in lipid transport between tissues and cells. Loss of function causes one form (type III) of hyperlipoproteinemia.	An Alzheimer disease susceptibility gene (see Table 12-6). ApoE is a component of senile plaques.

فصل ۱۹

ناهنجاری‌های تک ژنی اصلی

در تاریخ پزشکی موارد کمی وجود دارد که در آن یک بیماری با دقت بیشتری به به طور روشن یا مختصرتر توصیف شده باشد، آقای ویلیام اوسلر بر گرفته از کره توسط جورج هانتینگتون.

بیش از ۱۰۰۰۰ صفت و اختلال تک ژنی یا منوژنیک (single gene, or monogenic) شناخته شده است. اکثر آنها به تنهایی نادر هستند، ولی به طور کلی موجب ابتلای بین ۱٪ تا ۲٪ از جمعیت عمومی در هر زمان می‌شوند. تشخیص، بررسی و مدیریت این اختلالات در خانواده چالش عمده در ژنتیک بالینی است. بسیاری از اختلالات تک ژنی غیر رایج یا نادر در فصل‌های دیگر مثلاً، فصل‌های ۶، ۹، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۶، ۱۸، پوشش داده شده‌اند اما در این فصل سعی بر مرور آن دسته از بیماری‌های شایع که در گذشته توسط پزشکان بهتر شناخته شده، داریم. برای بسیاری از این بیماری ها، مانند بیماری‌های نادر، اخیرا پیشرفت‌های ژنتیکی و بالینی قابل‌توجهی صورت گرفته است.

ناهنجاری‌های عصبی (Neurological Disorders)

تحقیقات ژنتیکی بر روی اختلالات عصبی ارثی با شروع در بزرگسالی به دلیل مشکلاتی که خانواده‌های بزرگ مبتلا، با آمادگی بیولوژیکی طبیعی، اغلب با آنها مواجه می‌شوند، صورت می‌گیرد. بنابراین بر اساس آنالیز پیوستگی موفقیت‌آمیز و شناسایی ژن پس از آن، تشخیص بسیاری از این بیماری‌ها که جزو اولین بیماری‌های تعیین شده توسط ژنتیکی مولکولی بودند، تسهیل شد.

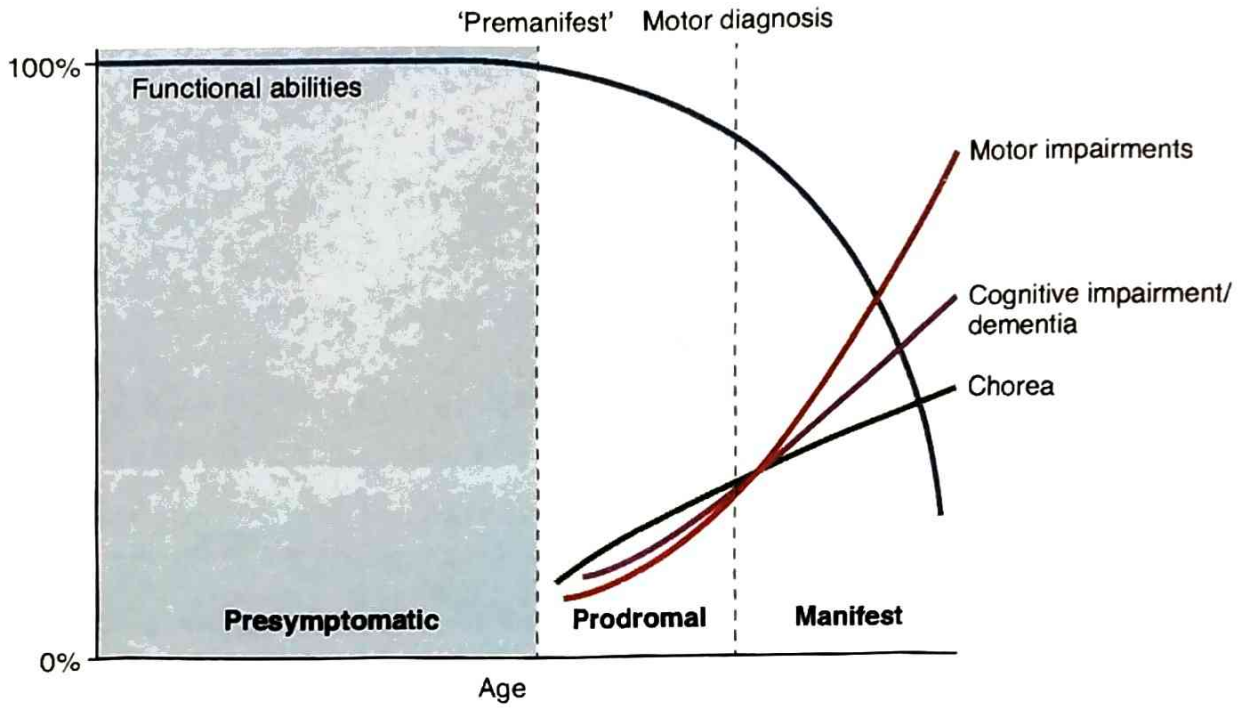
بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون (HD) (Huntington disease)، بر اساس نام دکتر جرج هانتینگتون (George Huntington) که در سال ۱۸۷۲ چندین فرد مبتلا را در یک خانواده‌ی بزرگ آمریکای شمالی توصیف کرد، نام گذاری شده است. مقاله او که در مجله فیلادفیا با عنوان The medical and surgical Reporter منتشر شد، یک توصیف شماتیکی از ناتوانی عصبی پیشرونده ارائه داد که HD را به عنوان یک بیماری ترسناک و نگران کننده مطرح نمود. تاریخچه طبیعی با مرگ سلولی انتخابی با پیشرفت آهسته در سیستم عصبی مرکزی تعیین می‌شود و در حال حاضر درمان مؤثری ندارد. شیوع این بیماری در اکثر مناطق دنیا تقریباً ۱:۱۰۰۰۰ نفر می‌باشد، اگرچه در برخی از نواحی نظیر تاسمانی و ناحیه‌ی دریاچه ماراکایبوی ونزوئلا میزان بیشتری دارد. سن شروع این بیماری اغلب بین سنین ۳۰ و ۶۰ سالگی می‌باشد اما تقریبا در هرسنی می‌تواند شروع شود. از جمله می‌توان به یک شکل نادر جوانی با ویژگی‌های بالینی متفاوت اشاره کرد. سن بروز متغیر بیماری حداقل تا حدی با کشف نقص مولکولی توضیح داده شده است.

ویژگی‌های بالینی

این بیماری با ناهنجاری‌های حرکتی پیشرونده آهسته – کره- و یک اختلال مزمن در عملکرد ذهنی همراه با آشفتگی روانی و نهایتاً زوال عقلی (dementia) مشخص می‌شود (شکل ۱-۱۹). میانگین طول مدت این بیماری بین ۱۵ تا ۲۵ سال است. حرکات داءالرقص (Chorea) (حرکات پرشی غیرارادی) شامل عبوسی درچهره، حرکات تکانشی صورت و اندام ها، تاخوردگی بازوها و روی هم قرار گرفتن پاها می‌باشد و با پیشرفت بیماری، راه رفتن ناهماهنگ‌تر و تکلم نامشخص‌تر می‌شود.

تغییرات ذهنی در مراحل ابتدایی HD شامل اختلال در حافظه و تمرکز ضعیف می‌باشد. حملات ترس و اضطراب، تغییر خلق و افسردگی، رفتار پرخاشگرایانه، پارانوریا (Paranoia)، زودرنجی، افزایش میل جنسی و سومصرف الکل نیز می‌توانند رخ



شکل ۱-۱۹ تاریخچه طبیعی بیماری هانتینگتون. تشخیص بالینی معمولاً بر اساس اختلال حرکتی (یعنی حرکات کره) انجام می‌شود. با این حال، سایر مشکلات عصبی نیز معمولاً بخشی از علائم فاز پرودرومال (prodromal phase) هستند

دهد. به تدریج زوال عملکرد ذهنی مشاهده می‌شود و نهایتاً منجر به ناتوانی کامل ذهنی و زوال عقلی می‌گردد.

تا ۵% موارد HD قبل از سن ۲۰ سالگی ظاهر می‌شود، که اصطلاحاً به آن HD نوجوانان گویند و به جای حرکات پرشی غیر ارادی (Chorea)، یک نوع سفتی همراه با کندی حرکات ارادی و ناهنجاری قابل مشاهده است. کاهش در عملکرد درسی، یک زوال عقلی پیشرونده‌ی شدید را نشان می‌دهد که اغلب با حملات صرعی همراه است. طول مدت متوسط بیماری، ۱۰ تا ۱۵ سال می‌باشد.

ژنتیک

HD از الگوی توارث غالب اتوزومی (AD) پیروی می‌کند و سن شروع، متغیر و نفوذپذیری تقریباً کاملی دارند و گاهی افزایش شدت (Anticipation) را نشان می‌دهد، به ویژه اگر بیماری توسط انتقال پدری ایجاد شود که در نتیجه گاهی موجب ایجاد HD جوانی می‌گردد. نرخ جهش جدید، بسیار پایین است.

HD یکی از نخستین ناهنجاری‌هایی بود که با آنالیز پیوستگی نقشه‌برداری شد که با مطالعه‌ی شجرنامه‌ی بزرگ یک خانواده ونزوئلایی انجام گرفت و ماهیت جهش در سال ۱۹۹۳ کشف شد. این ژن یک توالی تکراری سه‌نوکلئوتیدی بسیار پلی‌مورفیک CAG (پلی‌گلوتامین) در ناحیه‌ی '۵ دارد. RNA پیک (mRNA) یک پروتئین تقریباً ۳۵۰ کیلودالتونی را کد می‌کند که با عنوان هانتینگتین (HTT) (huntingtin؛ همچنین به نام IT15) شناخته می‌شود. HTT در بسیاری از سلول‌های مختلف در سرتاسر سیستم عصبی مرکزی (CNS) و نیز سایر بافت‌ها بیان می‌گردد. چهار گروه از توالی‌های دارای تکرار CAG باتوجه به پیامدهای بالینی‌شان شناسایی شده‌اند (جدول ۱-۱۹).

آلل‌های نرمال (Normal alleles) حاوی ۲۶ یا تعداد کمتری تکرار CAG می‌باشند که با تظاهرات بیماری مرتبط نیستند و در میوز پایدارند. آلل‌هایی با اندازه ۲۷ تا ۳۵ تکرار CAG سبب ایجاد بیماری نمی‌شود اما گاهاً ناپایداری‌های میوزی رابا پتانسیل کاهش یا افزایش تکرارها نشان می‌دهد. و بنابراین جهش‌پذیر (mutable) بوده و مخزنی را برای تولید آلل‌های بزرگ‌تر و پاتوژنیک فراهم می‌کند. هنگامیکه ظاهرا یک جهش جدید در فرد مبتلا به HD روی می‌دهد، عمدتا مشخص می‌شود که پدر حامل یک آلل جهش‌پذیر می‌باشد و شواهدی وجود دارند که این گسترش در یک الگوی DNAای هاپلوتایپ خا ، رخ می‌دهد، و هاپلوتایپ‌های خاصی نسبت به سایرین، جهش‌پذیرتر هستند.

آلل‌هایی با نفوذ کاهش‌یافته (Reduced penetrance alleles) از تکرارهای ۳۶ تا ۳۹ تایی از CAG تشکیل شده اند. این تکرارها با سن شروع دیرهنگام بیماری یا گاهی فقدان کامل بروز بیماری یعنی عدم نفوذ همراه هستند.

آلل‌های بیماری زا شامل ۴۰ یا تعداد بیشتری تکرار CAG

هستند. این تکرارها همیشه با بیماری مرتبط هستند، اگر چه گاهی دیر بروز می‌کنند. از نظر آماری، رابطه‌ی مستقیمی بین طول تکرار CAG و بیان بیماری وجود دارد به طوری که میانگین سن شروع برای اندازه‌های ۴۰، ۴۵ و ۵۰ تکرار به ترتیب برابر ۵۷، ۳۷ و ۲۶ سال است. اکثر افراد بزرگسال مبتلا دارای اندازه بین ۳۶ تا ۵۰ تکرار هستند در حالیکه موارد نوجوانان اغلب دارای گسترش بیش از ۵۵ تکرار هستند.

اثر منشأ والدی در انتقال بیماری

بر اساس توارث غالب اتوزومی و بدون توجه به اینکه والد مبتلا مرد یا زن باشد، خطر برای فرزندان ۵۰% است. بنابراین به دلایل نا مشخص، ناپایداری میوزی در اسپرماتوژنز بیشتر از اووژنز می‌باشد. این مورد در افزایش شدت منعکس می‌گردد که آلل جهش یافته توسط پدر انتقال می‌یابد. نوجوانانی مبتلا به شکل انعطاف ناپذیر HD تقریباً همیشه آلل جهش‌یافته را از پدر مبتلا به شکل خفیف‌تر بیماری به ارث می‌بردند.

توضیح برای این مسئله شامل احتمال افزایش تکرارها در اثر لغزش (slippage) DNA پلیمراز است که به سادگی منعکس‌کننده‌ی تعداد میتوزهای متحمل شده در طی گامتوژنز می‌باشد. یک احتمال دیگر بر مبنای این مشاهده است که هانتینگتین HTT در اووسیت‌ها (تخمک‌ها) بیان می‌شود بنابراین می‌تواند انتخابی دربرابر اووسیت‌هایی با تکرارهای زیاد در نتیجه‌ی اپوپتوزِ ایجاد شود.

آزمایش‌های بینی کننده و تشخیص پیش از تولد و پیش بیماری هانتینگتون الگویی از تست پیش بینی کننده در بیماری‌های ارثی را ارائه می‌دهد و بخشی از حرفه ژنتیک بالینی معمول می‌باشد اما توافق جهانی وجود دارند که این آزمایشات تنها می‌بایست به عنوان بخشی از یک فرایند مشاوره‌ی دقیق ارائه گردد. تجربه نشان می‌دهد که زنان بیشتر از مردان این آزمایشات را انتخاب می‌کنند و اختلالات روانی در افرادی که نتایج مثبت را نشان می‌دهند، پایین است. نتایج منفی در حدود ۶۰% از آزمایش کاندیداها، مشاهده می‌شود (یعنی خبرهای خوبی را دریافت می‌کنند) و دلایل این انحراف از ۵۰% مورد انتظار، نامشخص است (یعنی مشخص نیست که با توجه به نوع توارث بیماری، چرا نتیجه‌ی مورد انتظار ۵۰% بیمار-۵۰% سالم به دست نمی‌آید). بیشتر افرادی که دیدگاه مثبت به این روند دارند، دنبال انجام آزمایش هستند در حالیکه برخی از آن‌هایی که مقرر است مبتلا به HD شوند، دیدگاه روشنی پیش از بروز آشکارعلائم ندارند.

جدول ۱-۱۹ مقایسه جنبه‌های ژنتیکی بیماری هانتینگتون و دیستروفی میوتونیک

	بیماری هانتینگتون	دیستروفی میوتونیک
توراثت	اتوزومال غالب	اتوزومال غالب
موقعیت کروموزومی	۴p۱۶,۳	۱۹q۱۳,۳
تکرارهای سهنوکلئوتید	تکرار CAG در ناحیه ۵ ترجمه شده	تکرار CTG در ناحیه ۳ ترجمه نشده
اندازه تکرارها	طبیعی ۲۶ > جهش‌پذیر ۲۷-۳۵ نفوذ کاهش‌یافته ۳۶-۳۹ کاملا نفوذپذیر ۴۰ <	طبیعی ۳۷ > جهش کامل ۵۰ تا بیش از ۲۰۰۰
محصول پروتئینی	هانتینگتین	پروتئین کیناز MD (DMPK)
شکل بیماری با سن شروع زودهنگام	جوانی- معمولا انتقال از سمت پدر صورت می‌گیرد	مادرزادی-معمولا انتقال از سمت مادر صورت می‌گیرد

تشخیص پیش از تولد و نیز تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی امکان‌پذیر است، اگرچه سالانه تنها تقریباً ۲۵ مورداز چنین آزمایش‌هایی در بریتانیا انجام می‌شود. مسائل اخلاقی و احساسی قابل توجهی مرتبط با خاتمه‌ی بارداری وجود دارد - این بیماری، سن بروز دیررس دارد و درمان موثر ممکن است در دهه‌های آینده در دسترس باشد و بخشی از فعالیت‌های تحقیقاتی قدرتمند است.

CADASIL و زوال عقلی زودرس

زوال عقل (جنون) زود هنگام تا ۵ درصد از کل موارد زوال عقل (جنون) را تشکیل می‌دهد، و بی‌شک دلایل آن به HD محدود نمی‌شود. تعدادی از بیماری‌های مندلی به خوبی مشخص می‌شوند و شروع زودهنگام بیماری در موارد خانوادگی با الگوی توارث AD بسیار بیشتر مشاهده می‌شوند اگرچه تقریباً ۲۰٪ از زوال عقلی زودهنگام می‌باشند و بیماری آلزایمر برای نشان دادن زوال عقلی زودهنگام در خانواده‌ها شناخته شده است.

مهم است این را به عنوان این مفهوم در نظر بگیریم که اکثر موارد رایج زوال عقلی با شروع دیرهنگام از توارث مندلی پیروی نمی‌کند و علت آن ناشی از تجمع عوامل خطر مختلف شناخته شده یا ناشناخته، ژنتیکی یا محیطی می‌باشد.

CADASIL

گفتن و به خاطر سپردن CADASIL راحت‌تر از "آرتیوپاتی مغزی همراه با انفارکتوس زیر قشری و لوکوانسفالوپاتی با توارث غالب اتوزومی" است و شایع‌ترین علت ارثی سکته مغزی و زوال عقلی عروقی می‌باشد. این بیماری اساساً یک میکروآنژیوپاتی است که عمدتاً مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد و به دلیل جهش در NOTCH3، که یک گیرنده متصل شونده به غشاء (مسیر سیگنالینگ Notch) است، ایجاد می‌شود.

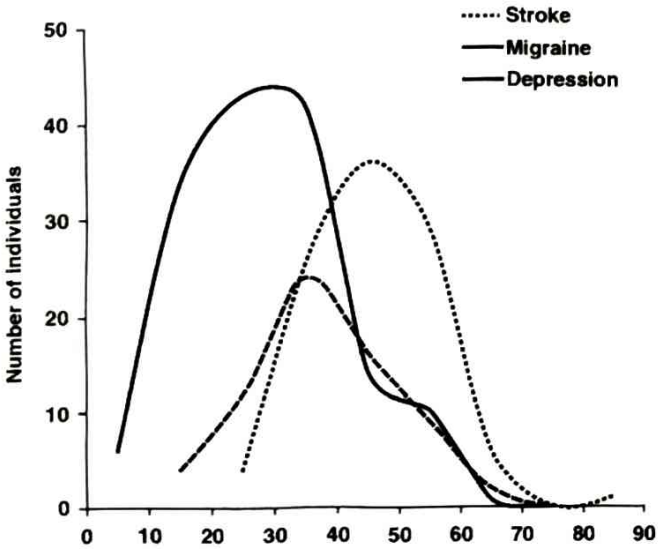
این بیماری که در آن افراد مبتلا با استشمام رایحه‌ای دچار میگرن می‌شوند، در تقریباً ۳۰ تا ۴۰ درصد افراد شناسایی می‌شود که بین ۳۰ تا ۶۰ سالگی رخ می‌دهد. این بیماری با شروع زودهنگام با بیماری مغزی عروقی، اختلال روحی، بی‌تفاوتی یا فقدان احساسات، افسردگی و اختلالات شناختی درحال پیشروی به زوال عقلی همراه است و همه این علائم با وقوع سکته مغزی بدتر می‌شود. مشخصات بالینی اصلی مرتبط با سن در شکل ۱۹,۲ نشان داده شده است. اسکن تصویربرداری رزونانس مغناطیسی مغز (MRI) ضایعات ماده سفید منتشر و انفارکتوس‌های زیر قشری را برجسته می‌کند و معمولاً ترکیب این یافته‌ها با سابقه میگرن تشخیص را آسان می‌کند حملات ایسکمیک گذرا ممکن است در محدوده سنی وسیعی (۲۰ تا ۷۰ سال) رخ دهد.

اکثر واریانت‌های ژن NOTCH3 در اگزون ۴ و به دنبال آن اگزون‌های ۳، ۵، ۶ و ۱۱ قرار دارد و در بیش از ۹۰ درصد موارد جهش یافت می‌شود. تغییرات جغرافیایی شرح داده شده، نشان می‌دهد که اگزون ۳ دومین مکان رایج واریانت در جمعیت‌های فرانسوی، بریتانیایی و آلمانی است، در حالی در اغلب هلندی‌ها جهش در اگزون ۱۱ بیشتر مشاهده می‌شود. برای افرادی که به شدت مشکوک به CADASIL هستند، اما تست آنها در توالی NOTCH3 منفی است، بیوپسی پوست ممکن است گرانول‌های الکترونی متراکم را در شریان‌های محیطی در میکروسکوپ الکترونی نشان دهد که پاتوژنومیک است.

رنگ‌آمیزی ایمنی NOTCH3 نیز حساس و اختصاصی است و ممکن است آسانتر از میکروسکوپ الکترونی انجام شود.

شروع زودهنگام زوال عقل

بیماری آلزایمر شایع‌ترین شکل زوال عقل پیشرونده در افراد مسن است که با تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی خارج سلولی و گره‌های نوروفیبریلاری درون سلولی در نواحی‌ای از مغز مشخص می‌شود و با شکل پیش از پیری (prensile) که از سنین



شکل ۲-۱۹ مشخصات بالینی اصلی CADASIL (آرتیوپاتی مغزی همراه با انفارکتوس زیر قشری و لکوآنسفالوپاتی باتوارث غالب اتوزومی) مرتبط با سن را بر حسب سال روی محور x) نشان می‌دهد، این علائم شامل میگرن، افسردگی و سکته مغزی می‌باشد. (از ادیب سمیعی پی، بریس جی، مارتین آر جی، و همکاران. این نمودار طیف بالینی CADASIL و تأثیر عوامل خطر قلبی عروقی برفنوتیپ را نشان می‌دهد مطالعه بر روی ۲۰۰ نفر که به طور متوالی استخدام شده بودند انجام شد.

کمتر از ۶۰ تا ۶۵ سال شروع می‌شود، یکسان است. تظاهرات بالینی شامل اختلال حافظه، قدرت تشخیص ضعیف، بی‌قراری، گوشه‌گیری، گیجی، مشکلات زبانی و گاهی علائم پارکینسون و تشنج می‌باشد؛ که همه‌ی این موارد به تنهایی با کاهش تدریجی منجر به مرگ می‌شوند. مدت زمان این بیماری ممکن است بیش از ۲۰ سال باشد، اما این زمان گسترده است و زوال عقل شدید زودهنگام (EOD) نیز مشاهده می‌شود، به عنوان مثال، از ۳۰ سالگی بیمار شروع می‌شود، و ممکن است با پیشرفت سریع در عرض ۵ سال به فوت بیمار منجر شود. ژن‌های بسیار نافذ مرتبط با شروع زودهنگام بیماری آلزایمر، از الگوی توارث AD پیروی می‌کنند که شامل APP (پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید) که تقریباً ۱۵٪ از موارد را تشکیل می‌دهند، ژن PSEN1 متداول‌تر و ژن PSEN2 نسبتا نادر، می‌باشند. دو مورد آخر، مانند ژن NOTCH3، بخشی از مسیر سیگنالینگ Notch هستند. APP بر روی کروموزوم ۲۲ قرار دارد (ژن APP روی کروموزوم ۲۱ است (اشتباه کتاب م) و تصور می‌شود که بیان بیش از حد این ژن توضیح دهنده این مطلب باشد که چرا افراد مبتلا به سندرم داون تقریباً همیشه علائم آلزایمر را از دهه ۴۰ سالگی خود نشان می‌دهند. سایر اشکال

EOD با زوال عقل فرونتوتمپورال (frontotemporal) (FTD dementia) همپوشانی دارند، که گاهی به عنوان بیماری Pick از آن یاد می‌شود، اگرچه ممکن است متخصصان استدلال کنند که این اصطلاح فقط زمانی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد که Pick bodies در تحقیقات آسیب‌شناسی عصبی دیده شود. این‌ها اجسام درون نرونی آرژیروفیلیک (angyrophilic) هستند. Pick cellها نورون‌های بزرگ شده هستند. ژن‌های مرتبط با FTD شامل، MAPT، GRN و C9orf72 می‌باشند (همچنین این بیماری با اسکلروز آمیوتروفیک لترال (amyotrophic [ALS] lateral sclerosis) مرتبط هستند.

آتاکسی‌های توراثی

این دسته از بیماری‌ها، گروه بسیار متنوعی از عارضه‌های پیشرونده را به خود اختصاص می‌دهند که با گام‌های ناهماهنگ گسترده مشخص می‌شوند. از علائم این بیماری می‌توان به اختلال در تکلم (دیس ارتری) و حرکت غیر عادی چشم‌ها (نیستاگوس) و نیز ناهماهنگی اندام‌های فوقانی اشاره نمود. ساختار و/یا عملکرد غیرطبیعی مخچه معمولا وجود دارد. علل غیرژنتیکی بسیاری برای آتاکسی وجود دارند اما اَشکال وراثتی می‌توانند از هر یک از الگوهای اصلی توارث - اتوزومال غالب (AD)، اتوزومال مغلوب (AR) و وابسته به - (XL) X پیروی کنند. ناهنجاری‌های میتوکندریایی نیز می‌توانند در میان سایر علائم و نشانه‌های بالینی، آتاکسی را نیز نشان دهند. در این بخش فقط به شایع‌ترین ناهنجاری‌ها می‌پردازیم.

آتاکسی مغزی-نخاعی (SCA)

این گروه بزرگ از ناهنجاری‌ها، معادل آتاکسی توراثی با الگوی توارث AD بوده (هرچند اَشکال با توارث مغلوب نیز توصیف گردیده‌اند) و تقریباً ۴۰ نوع مختلف این بیماری شناخته شده‌اند که بر اساس داشتن ژن‌های خاص عامل بیماری و یا در برخی از موارد تنها بر مبنای لوکوس ژنی دسته‌بندی می‌شوند. شیوع ممکن است ۵: ۱۰۰۰۰۰ باشد.

سن شروع بیماری معمولاً در بزرگسالی است و تشخیص انواع مختلف بیماری از نظر بالینی دشوار یا غیرممکن است. زوال شناختی و زوال عقلی در اشکال مختلف رخ می‌دهد و در برخی از آنها ویژگی‌های دیگری نیز وجود دارد، به عنوان مثال، از دست دادن بینایی همراه با رتینوپاتی در آتاکسی نخاعی مخچه‌ای نوع ۷ (SCA) ژن ATXN7)، که همچنین به سرعت پیشرونده است و عمر افراد مبتلا کوتاه می‌باشد. در اکثر بررسی‌ها، SCA نوع ۳) ژن (ATXN3، که به عنوان بیماری ماچادو جوزف نیز شناخته می‌شود، شایع‌ترین شکل بیماری است که با آن مواجه می‌شویم و همچنین همراه با کاهش طول عمر می‌باشد.

به عنوان مثال، ۴ و ۲، SCA1، می‌تواند ویژگی‌های نوروپاتی محیطی را نشان دهد. یکی از انواع نادر آتاکسی که شبیه HD هانتیگتون می‌باشد و به طور دقیق، به عنوان زیرگروه‌های آتاکسی مخچه‌ای - نخاعی SCA طبقه‌بندی نمی‌شود، آتروفی دنتاتوروبرال پالیدولیزان (-dentatorubral) (DRPLA pallidolysian atrophy) است که به علت جهش در ژن ATN1 ایجاد می‌شود.

ژنتیک

اکثر انواع SCAآتاکسی مخچه ای- نخاعی، و همچنین DRPLA، مانند HD، به علت گسترش تکرارهای سه نوکلئوتیدی در نواحی کد کننده ژن‌های مربوطه ودر اکثر موارد تکرارهای سه تایی CAG می‌باشند جدول ۲،۵). به این ترتیب این بیماری‌ها می‌توانند طی چندین نسل افزایش شدت (Anticipation) را نشان دهند (به ویژه در آتاکسی مخچه‌ای -نخاعی نوع 7SCA7) و DRPLA که تکرارهای CAG ناپایدار هستند) پتانسیل بروز بیماری بیشتر از طریق انتقال پدری می‌باشد.

آتاکسی‌های اپیزودیک (EA)

آتاکسی‌های اپیزودیک (EA) (Episodic ataxias) از توارث غالب آتوزومی AD پیروی می‌کند و با دوره‌های متناوب یا حمله‌های ناپایدار، راه رفتن ناپایدار مشخص می‌شوند که ممکن است چندین ساعت طول بکشد و همراه با حرکت غیرعادی کره‌ی چشم (نیستاگموس) و دیس آرتری (dysarthria) می‌باشد. تقریبا تاکنون هفت زیرگروه شناسایی شده‌اند که EA1 و EA2 به ترتیب در اثر جهش‌هایی در KCNA1 و CAKNA1A به وجود می‌آیند. علامت سرگیجه در EA2 و نیز یافتن هیپوپلازی ورمیس مخچه‌ای در اسکن MRI می‌تواند آن را به طور بالینی از EA1 متمایز سازد. در هر دو مورد، یافتن یک واریانت هتروزیگوت بیماری زا تشخیص بیماری را تائید می‌کند و CACNA1A همان ژنی است که در SCA6 و نیز میگرن خانوادگی همی پلژیک نقش دارد؛ در حقیقت، برخی از این فنوتیپ‌های بالینی می‌تواند در میان اعضای مبتلای همان خانواده نیزدیده شوند.

آتاکسی فردریش (Friedreich Ataxia) (FRDA)

از میان آتاکسی‌های با الگوی توارث AR آتاکسی فردریش (FRDA) شناخته‌شده‌ترین و همچنین شایع‌ترین آن‌ها است اما انواعی از ناهنجاری‌های دیگر نیز وجود دارند که لازم است در هنگام بروز علائم در نظر گرفته شوند که شامل اَشکال گوناگون سندرم جوبرت (Joubert) و پانتو-سرِبلار (pontocerebellar)، بیماری‌های متابولیک نظیر ناهنجاری‌های گلیکوزیلاسیون و بیوژنز پراکسی‌زومی و آتاکسی تلانژکتازی می‌باشند. در زمان بزرگسالی، انواع آتاکسی‌های نادر با الگوی توارث مغلوب آتوزومی AR که شامل سربروتندیس زانتوماتوس (Cerebrotendinous xanthomatosis) با علامت لزیون‌های زانتومایی (لکه‌های زرد نامنظم در زیر پوست) مثلا در اطراف تاندون آشیل شناسایی می‌شوند.

سن شروع آتاکسی فریدریش FRDA معمولاً در اواخر کودکی یا اوایل نوجوانی بوده و در پی آن آتاکسی با پیشروندگی آهسته، اتفاق می‌افتد. فقدان واکنش در اندام‌های تحتانی (برخلاف رفلکس‌ها در SCA) و از دست‌رفتن حس لرزش و موقعیت مکانی در این بیماری دیده می‌شود. تقریباً دوسوم موارد کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک (احتمالاً در آینده کاردیومیوپاتی اتساعی) و یک‌سوم از آن‌ها به دیابت شیرین مبتلا می‌شوند. اختلال در تکلم (دیس آرتری)، اختلال در بلع (دیس فاژی) و اسکولیوز همگی از ویژگی‌های مشترک این بیماری می‌باشند و همچنین اختلال عملکردهای ارادی از ویژگی‌های شایع این بیماری است. آتروفی عصب بینایی ممکن است در حدود ۲۵% موارد مشاهده گردد.

ژنتیک

FDRA یکی دیگر از بیماری‌های با گسترش تکرارهای سه‌تایی می‌باشد که در این مورد، گسترش تکرارهای GAA (جدول ۵-۲) در ناحیه‌ی اینترونی ژن FXN رخ می‌دهد. در این بیماری تعداد آلل‌های پاتوژنی به صدها عدد می‌رسد و به عنوان یک بیماری با توارث مغلوب، افزایش شدت دیده نمی‌شود. به هر حال، همبستگی معکوس گسترده‌ای بین سن شروع و تعداد تکرارهای GAA وجود دارد، اگرچه برطبق یافته‌های مولکولی نمی‌توان سن شروع یا شدت بیماری را پیش‌بینی کرد.

نوروپاتی‌های محیطی ارثی (Inherited Peripheral Neuropathies)

نوروپاتی‌های محیطی ارثی گروه دیگری از بیماری‌هایی می‌باشند که از نظر ژنتیکی به طور روز افزون پیچیده شده‌اند و شامل نوروپاتی‌های حسی ارثی، اَشکال گوناگون دیس‌اتونومی‌های خانوادگی (FD) و همچنین نوروپاتی‌های حسی و حرکتی توارثی (Hereditary motor and sensory neuropathies HMSN) می‌باشند که مترادف با بیماری شارکوت-ماری-توث (Charcot-Marie-Tooth) (CMT) است. علاوه بر این، پزشکان زیرک باید بسیار آگاه باشند که علائم نوروپاتی محیطی می‌تواند یکی از ویژگی‌های سایر بیماری‌ها نظیر نوروفیبروماتوز نوع ۲ و ناهنجاری‌های متابولیکی مانند بیماری فابری، آدرنولوکودیستروفی وابسته به X و سایر بیماری‌ها نیز باشد.

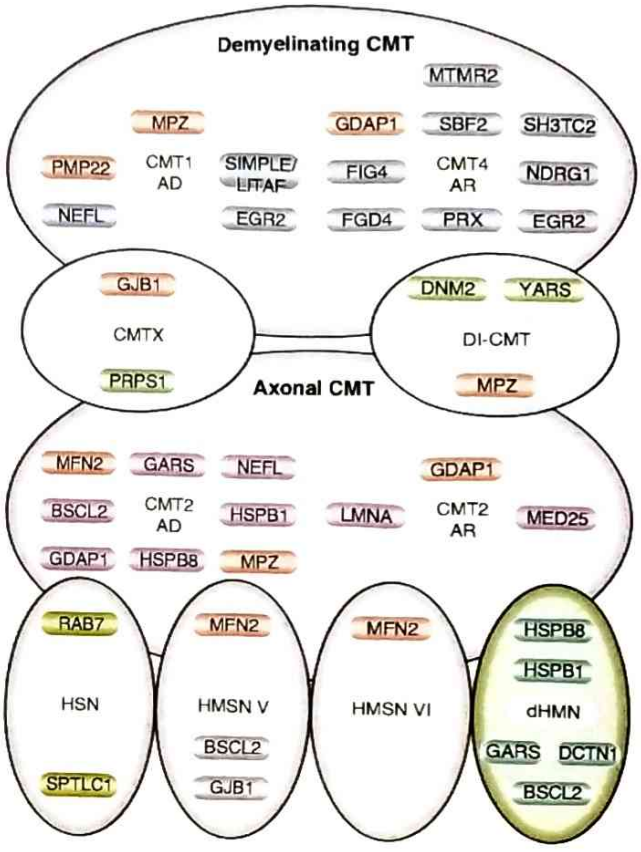
نوروپاتی‌های حسی و حرکتی تواثی/بیماری شارکوت-ماری-توث

HMSN که با عنوان بیماری شارکوت-ماری-توث CMT و آتروفی عضلانی پرونئال نیز شناخته شده است از لحاظ بالینی و ژنتیکی، دارای هتروژنی می‌باشد و حداقل ۷۰ ژن یا لوکوس مختلف برای این بیماری شناسایی شده‌اند (شکل ۳-۱۹) اما تمامی آن‌ها اساساً با ضعف و تحلیل عضلانی دیستال با پیشروندگی آهسته تعیین می‌شوند. میزان بروز کلی آن‌ها تقریباً ۱:۳۰۰۰ نفر است.

طبقه‌بندی بالینی بر اساس سرعت هدایت عصبی حرکتی (Motor nerve conduction velocity) (MNCV) هنوز هم مفید است. در HMSN نوع ۱ درصورت بیوپسی (نمونه‌برداری) از عصب، بیماران دمیلینه شدن همراه با تغییرات هایپرتروفیک و تشکیل "بولب پیازی شکل" را نشان می‌دهند و MNCV به ۳۰-۵ متر بر ثانیه (نرمال: ۴۵-۴۰ متر بر ثانیه می‌باشد) کاهش می‌یابد. HMSN نوع ۲، "آکسونی" (غیرمیلینه کننده) است و MNCV، طبیعی می‌باشد یا تنها اندکی در محدوده ۳۵ تا ۴۸ متر بر ثانیه، کاهش می‌یابد و در بیوپسی عصب دژنراسیون آکسونی مشاهده می‌شود. اگرچه بسیاری از بیماران می‌توانند بر این اساس به نوع ۱ یا ۲ طبقه بندی شوند، برخی از انواع ژنتیکی HMSN تصویری ترکیبی ویا تنوع را بین اعضای گوناگون خانواده‌ی مبتلا به نمایش می‌گذارند.

ویژگی‌های بالینی

در HMSN1a اتوزوم غالب - شایع‌ترین شکل - ضعف و تحلیل رفتن عضلانی دیستال با پیشروندگی آهسته مشاهده می‌شود که بین سنین ۳۰-۱۰ سالگی بروز می‌کند و سپس در



شکل ۳-۱۹ نشـــان دهنده اشـــکال مختلف بیماری Charcot Marie Tooth یا نوروپاتی حســـی و حرکتی توارثی و ژن‌هـــای مرتبط با آنها می‌باشند که موارد همپوشانی بالینی و ژنتیکی را به صورت رنگی نشان می‌دهد. ژن‌های شایع که با آنها مواجه می‌شوند با رنگ قرمز مشخص می‌شوند.

بســـیاری از بیماران در اندام‌های فوقانی اغلب با آتاکسی و لرزش همراه اســـت. ظاهر اندام‌های تحتانی همانند "بطری شـــامپاین معکوس" (شـــکل ۴-۱۹) می‌باشد و واکنش‌های عصب محیطی مشـــاهده نمی‌شـــود یا بســـیار کاهش می‌یابند. با گذشت زمان، تحرک بســـیار دشـــوار گردیده و قوس طبیعی پاها که با عنوان (pescavus) شـــناخته می‌شود، به شـــدت بیشتر می‌شود. بسیاری از بیماران می‌توانند قدرت عضلانی مناســـبی را حفظ می‌کنند و به طور جدی ناتوان نمی‌شـــوند هر چند برخی دیگر ممکن است بـــه میزان قابل‌توجهی محدود شـــوند. بینایی، شـــنوایی و عقل، مختل نمی‌شوند. گاهی می‌توان ضخیم‌شدن قابل لمس اعصاب محیطی را تشخیص داد.

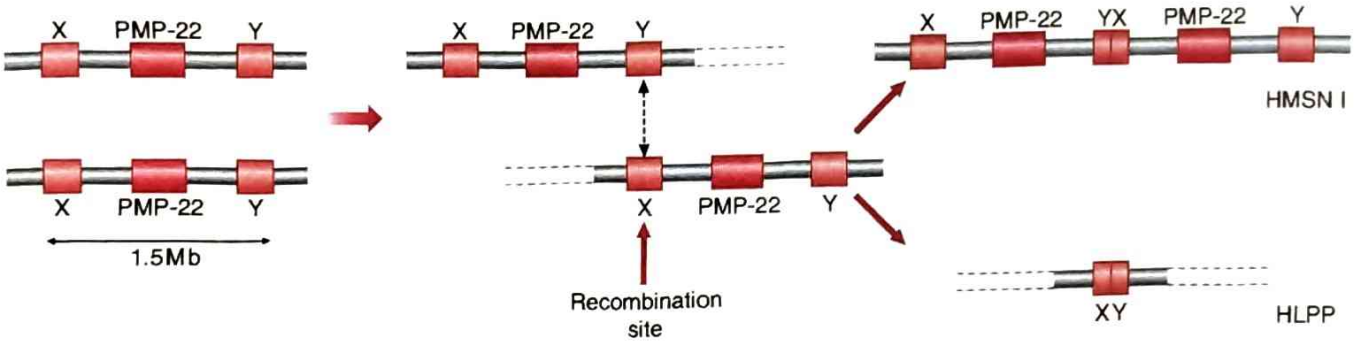
ویژگی‌های بالینی، در سایر اَشکال HMSN مشابه است اما ممکن است در سن شروع، نرخ پیشروندگی و وجود درگیری‌های عصبـــی دیگر متفاوت باشـــند. بـــرای مثال، شـــروع بیماری در HMSN2 معمولاً دیرتر و دوره‌ی بیماری خفیف‌تر از نوع ۱ است و واکنش‌های محیطی ممکن است تا حدی حفظ شوند. در برخی

شـــکل ۴-۱۹ اندام تحتانی یک مرد با نوروپاتی حسی و حرکتی توارثی که تحلیل رفتن شدید عضلات زیر زانو را بروز می‌دهد.

از اَشـــکال نادرتر HMSN، ممکن است ویژگی‌های عصبی دیگر مانند آتروفی بینایی نیز وجود داشته باشند.

ژنتیک

در بیماری HMSN ممکن اســـت تـــوارث اتوزومال غالب، اتوزومال مغلوب یا وابســـته به X مشاهده شود. اگرچه که اَشکال اتوزومال غالب، شـــایع‌ترین موارد هستند. به ندرت ممکن است توارث میتوکندریایی (به عنوان مثال نروپاتی آتاکســـی و رتینیت پیگمنتوزاو ســـندرم NARP) را نیز نشان دهند. حدود ۷۵% موارد HMSN1 (نوع a) ناشی از مضاعف‌شدگی یک تکرار ۱/۵ مگابازی DNA بر روی کروموزوم ۱۷p است که حاوی ژن پروتئین میلین محیطی-۲۲ (PMP۲۲) می‌باشـــد که فرآورده‌ی گلیکوپروتئینی این ژن در غشاهای میلینی اعصاب محیطی وجود دارد و موجب



شـــکل ۵-۱۹ مکانیسم جفت شدن ناجور و نوترکیبی با کراسینگ اور نابرابر سبب مضاعف‌سازی و حذف می‌شود که نهایتا منجر به نوروپاتی حسی و حرکتی وراثتی نوع I و نوروپاتی توارثی با استعداد فلج ناشی از فشار می‌گردد. X و Y نشان دهنده توالی‌های همولوگ مجاورژن PMP22 هستند.

توقف تقسیم ســلول‌های شوان می‌شــود. بنابراین HMSN1a، نتیجه‌ی اثر دوزاژ (Dose effect PMP22) است و مضاعف‌شدگی با جفت شــدن ناجورو نوترکیبی بین توالی‌های همولوگ مجاور ژن PMP22 صورت می‌گیرد (شــکل ۵-۱۹)؛ این رویداد معمولاً در گامتوژنز مردان رخ می‌دهد. فرآورده‌ی حاصل از حذف متقابل این رویداد نوترکیبــی نابرابر که منجر به عدم کفایت هاپلوئیدی می‌گردد، موجب یک ناهنجاری نســبتاً خفیفی می‌شود که تحت عنوان نوروپاتی ارثی با اســتعداد ابتلا به فلج ناشــی از فشــاری (Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies) شناخته می‌شــود. آســیب‌های عصبی جزئی مانند فشار حاصل از نشســتن زیاد در یک پرواز طولانی، باعث بی‌حســی و ضعف موضعی می‌گردد. همین مکانیسم نوترکیبی نابرابر درهموگلوبین لپــور Hb Lepore و آنتــی لپور Lepore_ anti (شــکل ۳-۱۲)، هایپرپلازی آدرنال مادرزادی و سندرم حذف ۲۲q۱۱ نیز مشاهده می‌شــود. که این موارد ذکر شــده مثال‌های اندکی از مکانیسم نوترکیبی نابرابر می‌باشد.

در بخش کمی از مــوارد HMSN1، پروتئین میلین دیگری با نــام پروتئین میلین صفــر (Myelin protein zero:MPZ) (که توسط ژن MPZ کد می‌شود) دخیل است. این پروتئین به عنوان یک مولکول چسبنده در متراکم سازی میلین در اعصاب محیطی نقــش مهمی ایفا می‌کند و در حقیقت این ژن به انواع مخلوط یا حدواسط دمیلیناسیون و نوروپاتی آکسونی منجر می‌شود. بسیاری از گونه‌های ژنتیکی دیگر HMSN1، نادر می‌باشند.

HMSN2 از نظر ژنتیکی هتروژن اســت و نســبت به نوع ۱ تشــخیص ژنتیکی کمتر صورت می‌گیــرد. حدود ۲۰% موارد به جهش‌های ژن MFN2 معیوب نســبت داده می‌شــود که ژن میتوفیوزین ۲ (MFN2) که یک ژن هسته‌ای است را کد می‌کند که این ژن تقســیم/ادغام غیر طبیعی میتوکندریایی (HMSN2a) را ایجاد می‌کند. سایر ژن‌هایی که در اثر جهش در آن‌ها CMT2 دیده می‌شود شامل GARS، GDAP1، NEFL و YARS می‌باشند و در آن‌ها اثرات دمیلینه شــدن ونروپاتی‌های آکســونی مشاهده می‌شود.

HMSN نوع ۴ یا CMT4 گروهی از نوروپاتی‌های محیطی دمیلینه کننده و آکسونی نادر است و صرفا به علت این حقیقت که از الگوی توارث مغلوب آتوزومی AR پیروی می‌کند از سایر موارد مجزا می‌شود. در غیر این صورت ممکن است از نظر بالینی قابل تشخیص نباشند و علت آن‌ها فقط با آزمایش ژنتیکی تعیین شود.

شــکل اصلی HMSN وابسته به X (CMTX1) که می‌تواند به طور کلی ۵% تا ۱۰% موارد HMSNها را تشــکیل دهد در اثر جهش در GJB1 (کانکســین ۳۲ ســابق) رخ می‌دهد و از الگوی توارث وابسته به Xغالب پیروی می‌کند.در هر دو جنسیت بیماری مشــاهده می‌شــود، اگرچه مردان ویژگی‌های بیماری را به طور واضح بروز می‌دهند و زنان نسبتا خفیف‌تر مبتلا می‌شوند.

نوروپاتی‌هــای خودبــه خودی و حســی توارثی ((HSAN ((Hereditary sensory and Autonomic Neuropathies

نوروپاتی‌هــای خودبه خودی و حســی توارثــی گروهی از نوروپاتی‌های آکســونی هســتند که معمولاً دارای الگوی توارث AD می‌باشــند و در آن‌ها علائم حســی اولیه همراه با مشکلات حرکتی، کم یا بدون مشکل حرکتی هستند. شایع‌ترین شکل این بیماری HSAN1 می‌باشد که توسط جهش‌هایی در ژن SPTLC1 به وجــود می‌آید و بیمــاران مبتلا، حس ناتوان‌کننده و بســیار ناخوشــایند"پای سوزان " را توصیف می‌کنند و ممکن است زخم در محل‌های تحت فشار، و آتروفی نوروپاتیک بالقوه را بروز دهند. یکی دیگر از ژن‌های دخیل در این بیماری، ATL3 می‌باشد.

گروه HSAN شــامل دیس‌اتونومی‌های خانوادگی (FD) یا

HSAN III است که یک بیماری با شروع زودهنگام، ناتوان‌کننده و پیشـــرونده می‌باشد که در آن رشـــد و بقای نورون‌های حسی، ســـمپاتیک و پاراسمپاتیک به شـــدت تحت تاثیر قرار می‌گیرند. تشـــخیص بیماری می‌تواند دشوار باشـــد زیرا افراد مبتلا به این بیماری دارای اختلال عملکرد دســـتگاه گوارش همراه با حملات تهوع، ذات‌الریه (پنومونی)، عدم حساســـیت نسبت به دما و درد و بی‌ثباتی قلبی-عروقی هستند. امید به زندگی تا حد زیادی کاهش می‌یابد اما چشـــم انداز بهتری از بیماری با تشخیص زودهنگام و درمان‌های حمایتی، ایجاد می‌شـــود. این بیماری با الگوی توارث مغلوب به علت جهـــش در IKBKAP رخ می‌دهد و در یهودیان اشـــکنازی. که یک جهش بنیان گـــذار (Founder mutation) در اکثرد افراد مبتلا مشاهده می‌شود شایع‌تر می‌باشد.

HSAN IV، عدم حساســـیت نسبت به درد همراه با انیدروز مادرزادی ((Congenital insensitivity to pain with anhydrosis CIPA)) می‌باشـــد که ممکن است بسیار شـــبیه به بیماری دیس آتونومی خانوادگی (FD) باشـــد. و آســـیب‌های متعدد ناشـــناخته می‌توانند موجب اثرات بســـیار شدیدی شوند. همچنین این نوع از بیماری HSAN به صورت مغلوب توسط جهش در ژن NTRK1، ایجاد می‌شود.

پاراپارزی اسپاسمی توارثی (Hereditary Spastic) (HSP) (Paraparesis)

پاراپـــارزی اسپاســـمی توارثی (Hsp) همچنیـــن به عنوان پاراپلـــژی (فلج نیمی از بدن) اسپاســـمی توارثـــی (Hereditary spastic paraplegia) و گاهی بیماری اســـترامپل (strumpell) نیز شـــناخته می‌شـــود این گروه بزرگ از بیماری‌ها (۸۰ نوع مختلف تا به امروز تعیین شـــده است) با اسپاســـم اندام تحتانی و ضعف مشـــخص می‌گردد، ســـن شـــروع بیماری از دوره‌ی نوزادی تا بزرگســـالی متفاوت است و هر دو شکل پیشرونده و غیرپیشرونده قابل مشاهده است. گام‌برداشتن و حالت اسپاسمی شباهت زیادی به الگوی دیده‌شده در فلج مغزی اسپاسمی دی پلژیک (Spastic diplegic cerebral palsy) دارد. در مـــوارد " غیـــر پیچیده اثرات، محدود به افزایش واکنش در اندام‌های تحتانی می‌باشـــد، اگرچه ممکن اســـت اضطـــرار ادراری (urinary urgency) و پارســـتزی (خواب رفتگی اندام) نیز مشاهده گردد. به استثنای موارد معدودی که اختلال شناختی و اختلال بلع (دیس آرتری) رخ نمی‌دهد. در مواردی که دلیل پاتولوژی، دژنراسیون آکسونی (تحلیل آکسونی) تعیین شود، انتهاهای دیستال مجاری کورتیکواسپینال تحت تأثیر قرار می‌گیرد. اشـــکال پیچیده و سندرمی ممکن است دیده شود که شـــامل انواعی از ویژگی‌های زوال شناختی، صرع و نوروپاتی محیطی می‌باشد.

در بررسی‌های بالینی شایع‌ترین اَشکال HSP دارای الگوی توارث AD می‌باشـــند و اغلب ژن‌های ATL1، SPAST (SPG4) (SPG3A) و REEP1 (SPG31) در ایـــن بیمـــاری دخالت دارند. اَشـــکال AR در اغلب موارد کمتر دیده می‌شود و شامل HSP نوع ۷ به علت جهش در SPG7 می‌باشند و از نظر بالینی ممکن است علائم رنگ پریدگی دیســـک بینایی و نوروپاتی آکسونی و گاهی ناتوانی آکسونی دیده شود.

اَشـــکال وابسته به x نیز وجود دارند و این‌ها اَشکال پیچیده HSP هستند که ژن‌های دخیل شامل ژن L1CAM (SPG1) که در هیدروســـفالی وابســـته به X نقش دارد و PLP1 (SPG2) که مرتبط با یک فنوتیپ گسترده‌تر به نام بیماری پلزیوس-مرزباچر (Pelizaeus-Merzbacher disease) است و دارای تغییرات ماده‌ی سفید در MRI و نوروپاتی محیطی است، می‌باشند.

آتروفی عضلانی و نخاعی (Spinal Muscular Atrophy)

انواعی از بیماری‌های نـــادری وجود دارند که تحت عنوان آتروفـــی عضلانی نخاعـــی "SMA" طبقه‌بندی می‌شـــوند ولی شناخته‌شده‌ترین و شایع‌ترین آن‌ها مربوط به پاتولوژی مولکولی در لوکوس ژنی SMN1 است. این بیماری به طور مغلوب به ارث میرسد و با دژنراســـیون (تخریب) سلول‌های شاخی قدامی نخاع منجر به ضعف عضلانی پیشـــرونده و در نهایت مرگ می‌شـــود. سه شکل شـــایع ابتلا در دوران کودکی و یک شکل با شروع در بزرگســـالی شناخته شـــده اند (کادر ۱-۱۹) که در مجموع میزان بروز در آن‌ها تقریباً ۱:۱۰۰۰۰ نفر می‌باشد. فراوانی حاملین تقریبا ۱:۵۰ اســـت. در حقیقت، اگر چه که سه شکل بیماری در دوران کودکی توصیف گردیده‌اند، و از نظر پاتولوژی مولکولی باهم هم پوشـــانی دارند اما واضح است که این بیماری‌ها طیفی پیوسته را تشکیل می‌دهند.

ویژگی‌های بالینی

SMA نـــوع I که بـــا عنـــوان بیمـــاری وردینگ-هافمن (Werdnig-Hoffmann disease) نیز شـــناخته می‌شود، قبل از ۶ ماهگـــی و اغلب در چند روز پس از تولد با هیپوتونی قابل توجه و فقدان حرکتی خود را نشـــان می‌دهد. ممکن است حرکات جنین کاهش یافته باشد. در غیر این صورت کودکان مبتلا، رشد طبیعی

کادر ۱-۱۹ تعریف اشکال مختلف اتروفی عضلانی نخاع

آتروفی عضلانی نخاعی I (SMA): قبل از ۶ ماهگی شروع می‌شود.
SMA II: شروع بین ۶ تا ۱۲ ماهگی
SMA III: شروع بعد از ۱۲ ماهگی و توانایی راه رفتن تا ۲۵ متر (کنونی یا تاریخی)
SMA IV: شروع در بزرگسالی

خود را نشان می‌دهند اما ضعف عضلانی عمیق منجر به مرگ در دو سال اول زندگی، اغلب قبل ۱۲ ماهگی می‌شود. آزمایش ژنتیکی جایگزینِ الکترومیوگرافی برای تشخیص این بیماری شده است و در حال حاضر این بیماری درمان موثری ندارد.

SMA نوع II شدت کمتری نسبت به نوع ۱ دارد و شروع آن بین ۶ تا ۱۲ ماهگی است، اگرچه علائم اصلی تظاهر کننده شامل هیپوتونی و ضعف عضلانی می‌باشد. کودکان مبتلا بدون کمک می‌نشینند اما هرگز نمی‌توانند به طور مستقل حرکت کنند و سرعت پیشرفت آهسته می‌باشد و تا اوایل بزرگسالی، زنده می‌مانند.

SMA نوع III، که بیماری گاگلبرگ-ولندر Kugelberg-Welander disease) نیز نامیده می‌شود، پس از ۱۲ ماهگی بروز می‌کند و محدودیت در راه‌رفتن وجود دارد. پیشرفت آهسته منجر به استفاده از صندلی چرخدار تا اوایل دوران بزرگسالی می‌شود و بقای طولانی مدت می‌تواند با عفونت تنفسی مکرر و ایجاد اسکولیوز، در خطر باشد.

ژنتیک

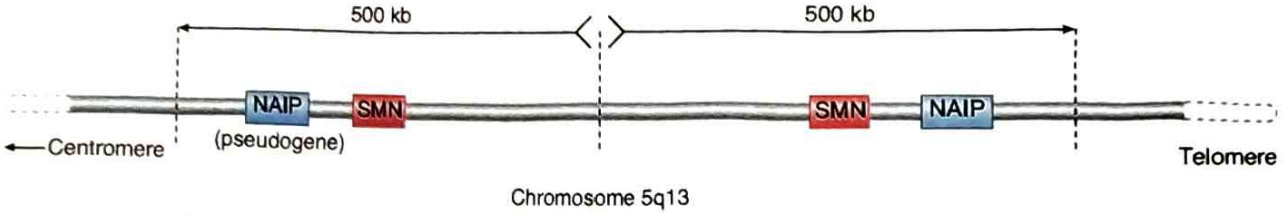
SMA از الگوی توارث مغلوب آتوزومی پیروی می‌کند به استثنای برخی از اشکال نادرتر که می‌تواند توارث غالب و وابسته به X را نشان دهد، (به عنوان مثال آتروفی عضلانی و نخاعی، که به عنوان بیماری کِندی (Kenedy) شناخته می‌شود، (شکل ۵-۲). SMA نوع I همانطور که شرح داده شد به سبب جهش در ژن SMN1 ایجاد می‌شود و معمولاً دارای درجه‌ی بالایی از همبستگی درون‌خانوادگی می‌باشد یعنی خواهرها و برادران مبتلا (Siblings) علائم بالینی تقریباً یکسانی را نشان می‌دهند اما تنوع علائم درون‌خانواده در نوع II و III بیشتر رخ می‌دهد.

SMN1 بر روی کروموزوم 5q در ناحیه‌ای قرار دارد که به علت ناپایداری مورد توجه قرار گرفته است و در این لوکوس، یک قطعه‌ی مضاعف‌شده و وارونه تشکیل می‌شود (شکل ۶-۱۹).

همچنین در این ناحیه تعداد نسبتاً زیادی از ژن‌های کاذب وجود دارند. در حال حاضر ژن‌های SMN تحت عنوان SMN1 و SMN2 (ژن کاذب SMN1 که تقریباً ۹۹% همولوژی دارد) نامیده می‌شوند. SMN1 حذف هموزیگوت اگزون‌های ۸-۷ را در ۹۵% تا ۹۸% از تمام بیماران مبتلا به SMA با شروع در دوران کودکی نشان می‌دهد. جهش‌های نقطه‌ای در SMN1 در ۱% تا ۲% بیماران مبتلا به SMA با شروع بیماری در دوران کودکی شناسایی شده‌اند که این افراد حذف اگزون‌های ۸-۷ را در یک آلل نشان نمی‌دهند. تعداد نسخه‌های SMN2 که به طور پشت‌سرهم و با آرایش سیس cis بر روی هر یک از کروموزوم‌ها مرتب شده اندبین صفر تا پنج نسخه متغیر است. SMN2 یک رونوشت مشابه با SMN1 را ایجاد می‌کند اما برای جبران کامل، کافی نیست. با این وجود، حضور نسخه‌های SMN2، موجب تعدیل در فنوتیپ می‌شود و همبستگی گسترده‌ای بین تعداد نسخه‌های SMN2 و شدت بیماری وجود دارد.

ژن SMN1 همیشه در SMA جهش میابد و در اکثریت موارد به علت حذف اگزون‌های ۸-۷ و در سایر موارد، به دلیل جهش نقطه‌ای صورت می‌گیرد. بنابراین، آزمایش تشخیصی بسیار قابل اعتماد است و آزمایشات پیش از تولد یک گزینه برای زوج‌هایی است که خواستار آن هستند. با فرض اینکه که هر دو والد حامل می‌باشند. شناسایی حاملین بر مبنای تعیین تعداد نسخه‌های ژن SMN1 حاوی اگزون ۷ موجود در یک فرد صورت می‌گیرد. بنابراین تفسیر نتایج ممکن است دشوار باشد که علت آن می‌تواند وجود دو نسخه‌ی ژن SMN1 با آرایش cis بر روی یک کروموزوم یا یک جهش نقطه‌ای در ژن SMN1 باشد، که در نتیجه برخی از حاملین دارای تعداد نسخه‌های ژن SMN1 طبیعی هستند. تقریباً ۴% جمعیت عمومی، دو نسخه از ژن SMN1 بر روی یک کروموزوم منفرد دارند. علاوه بر این، ۲% از افراد مبتلا به SMA دارای یک جهش ازنو (de novo) می‌باشند به این معنا که تنها یکی از والدین، حامل جهش می‌باشد. به دلیل این مشکلات، آزمایش تعیین حاملین SMA باید در زمینه‌ی مشاوره‌ی ژنتیکی رسمی و تخصصی فراهم شود.

تمایل زیادی به ژن درمانی برای SMA وجود دارد که برای ارائه یک نسخه عملکردی از ژن SMN1 به نورون‌های حرکتی طراحی شده است. یک نسخه طبیعی از ژن SMN1، که اگزون‌های ۷ تا ۸ در آن حذف نشده است، در کپسید پوسته ویروس مرتبط با آدنو دستکاری شده ژنتیکی، تحویل داده می‌شود. آزمایشات اولیه امیدوارکننده بوده است.



شکل ۶-۱۹ مضاعف سازی معکوس ژن‌های SMN و NAIP هنگامی که هر دو نسخه از ژن SMN1 جهش یافته باشند آتروفی عضلانی نخاعی زمانی رخ می‌دهد (توراث مغلوب اتوزومی)؛ در ۹۵٪ تا ۹۸٪ حذف اگزون‌های ۷ تا ۸، و بقیه موارد ناشی از جهش‌های نقطه‌ای می‌باشند
Survival motor neuron:. NAIP:neuromal apoptosis inhibitory protein. SMN

بیماری نورون حرکتی (Motor Neurone Disease) (MND)

هر ساله حدود ۱۰۰۰۰۰: ۳ نفر از جمعیت مبتلا به بیماری نرون حرکتی، شناسایی می‌شوند که همان اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (Amyotrophic lateral sclerosis) (ALS) است و همچنین با عنوان بیماری لو گِهریگ (Lou Gehrig disease) نیز شناخته می‌شود. این بیماری به سادگی از SMA پیروی می‌کند زیرا SMA با شروع در بزرگسالی بخشی از تشخیص افتراقی ALS است و یک بیماری تحلیل عصبی - حرکتی پیشرونده برای نورون‌های حرکتی فوقانی و تحتانی محسوب می‌شود. علائم بیماری ممکن است با ضعف کانونی و نامتقارن در اندام‌های انتهایی یا با علائم مرتبط با بصل النخاع (bulbar) نظیر اختلال در بلع یا اختلال در تکلم همراه باشد. معیارهای تشخیصی اولیه در کادر ۲-۱۹ نشان داده شده است. میانگین سن شروع بیماری تقریباً ۵۶ سال است و اکثر بیماران تنها ۵-۱ سال پس از تشخیص زنده می‌مانند زیرا آن‌ها به‌طور افزاینده‌ای ضعیف می‌شوند و کاهش عملکرد تنفسی را نیز نشان می‌دهند. برخی از جنبه‌های شناختی در تقریباً یک‌سوم مبتلایان، تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

تقریبا ۱۰٪ موارد ALS، خانوادگی است - FALS - و میانگین سنی شروع بیماری در این گروه، تقریباً ۴۶ سال می‌باشد. همانند بسیاری از سایر ناهنجاری‌های عصبی وراثتی، با پیشرفت سریع و اخیر قدرت توالی یابی نسل آینده در مورد بیماری FALS نیز ثابت شده است که که دارای هتروژنی ژنتیکی می‌باشد. اکثر موارد الگوی توارث AD را نشان می‌دهند اما برخی از اَشکال مغلوب نادر نیز گزارش شده است. طی سال‌های متمادی تنها یک ژن موسوم به SOD1 را برای FALS می‌شناختیم اما این ژن تنها حدود ۲۰٪ موارد ALS خانوادگی (FALS) را تشکیل می‌دهد. برخی از واریانت‌های SOD1 به " ALSخفیف" مرتبط بوده و دوره‌ی بیماری تا ۲۰ سال با پیشرفت آهسته همراه است. در حال حاضر مشخص شده است که تعداد بیشتری از بیماران به

کادر ۲-۱۹ معیارهای تشخیصی اسکلروز جانبی امیوتروفیک (بیماری نورون حرکتی)

شواهد (هر سه مورد):
۱. دژنراسیون نورون حرکتی اندام تحتانی - که از نظر بالینی، الکتروفیزیولوژیکی یا نوروپاتولوژی ارزیابی می‌شود ۲. دژنراسیون نورون حرکتی اندام فوقانی - از نظر بالینی ارزیابی می‌شود
۳. گسترش پیشرونده علائم یا نشانه‌ها - در یک بخش یا بخش‌های دیگر بدن
عدم وجود شواهد:
۱. بیماری یا فرآیندی دیگر، که علائم عصبی را به صورت الکتروفیزیولوژیکی یا پاتولوژی توضیح می‌دهد ۲. سایر فرآیندهای بیماری - که با تصویربرداری عصبی شناسایی می‌شود.

علت جهش در C9orf72 ایجاد می‌شوند که در FTD خانوادگی نیز دخالت دارد. این جهش یک گسترش شش نوکلئوتیدی GGGGCC هتروزیگوت در ناحیه غیرکدکننده می‌باشد که به ازدست‌رفتن یکی از رونوشت‌های پیرایش متناوب ژن C9orf72 منجر می‌شود. تقریباً ۴% از بیماران FALS با جهش درژن FUS و نسبت مشابهی با جهش ژن TARDBP مرتبط هستند.

اختلالات عصبی-پوستی

این گروه از ناهنجاری‌های عصبی، متنوع هستند اما ویژگی بالینی مشترک در آن‌ها، وجود تظاهرات بیماری در پوست است که در تشخیص برخی از بیماری‌ها نقش حیاتی دارد. ما در اینجا تنها موارد شناخته شده را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1)

نروفیبروماتوز نوع ۱ NF1 و نوع ۲ NF2، برخی از ویژگی‌های مشترک دارند اما در حقیقت دو بیماری متمایز هستند و از این رو به طور مجزا به آن‌ها پرداخته می‌شود. میزان بروز NF1 در زمان تولد تقریباً حدود ۱:۳۰۰۰ نفر می‌باشد و ویژگی‌های بالینی برای نخستین بار در متون پزشکی قرن هجدهم آورده شدند. با

شکل ۷-۱۹ نوروفیبروماتوز نوع ۱. (A) بیمار مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع I که در بدن او کک و مک و نوروفیبروماتای متعدد را نشان می‌دهد. (B) لکه‌های شیر -قهوه‌ای روی سینه کودک، کک و مک در ناحیه ی زیر بغل و نوروفیبروم پلکسی فرم زیر پوستی در زیر و اطراف نوک سینه چپ مشاهده می‌شود (C) یک نوروفیبروماتای فلکسی شکل بزرگ و نامناسب که روی کفل و پای چپ مشهود است.

این حال، از لحاظ تاریخی، این ناهنجاری بانام ون رکلینگ‌ها وزن (Von Recklinghausen) (پاتولوژیست آلمانی که اصطلاح "نوروفیبروما" را در سال ۱۸۸۲ ابداع کرد) در ارتباط است. این یکی از شایع‌ترین ناهنجاری‌های ژنتیکی در انسان است و زمانی که گفته شد جوزف مریک " (Joseph Merrick) مرد فیلی"، احتمالاً به این بیماری مبتلا می‌باشد در بین عموم شهرت پیدا کرد. با این حال، اکنون تصور می‌شود که او مبتلا به سندرم پروتئوس (Proteous syndrome) بوده است.

ویژگی‌های بالینی

مشخص‌ترین ویژگی‌های NF1، ضایعات پوستی رنگی کوچک، معروف به لکه‌های شیرقهوه‌ای ((Café-au-lait CAL)) و توده‌های گوشتی نرم تحت عنوان نوروفیبروماتا (neurofibromata) (شکل A ۷-۱۹) می‌باشد. لکه‌های CAL در ابتدا در اوایل کودکی ظاهر می‌شوند (شکل B ۷-۱۹) و تا سن بلوغ تعداد و اندازه‌شان دچار افزایش می‌شود. حداقل شش لکه‌ی CAL با قطرحداقل ۵ میلی‌متر نیاز است تا بیماری در دوران کودکی تشخیص داده شود و یک ویژگی دیگر مانند کک و مک‌هایی در ناحیه‌ی زیربغل و یا کشاله ران بایستی وجود داشته باشد. نوروفیبروماتا تومورهای خوش‌خیمی هستند که بیشتر در پوست ایجاد می‌شوند و بیشتر در نوجوانی یا بزرگسالی ظاهر می‌شوند و با افزایش سن، بر تعداد آن‌ها نیز افزوده می‌شود. با این حال نوروفیبروماتای بزرگ پلکسی (Plexiform neurofibromata) که (شکل C ۷-۱۹) ممکن است به صورت عمقی و/یا پوستی رخ دهد، علاوه بر اینکه از لحاظ زیبایی، نامناسب هستند باتوجه به موقعیت مکانی می‌توانند در عملکرد نیز اختلال ایجاد کنند.

سایر یافته‌های بالینی شامل ندول‌های لیش (Lisch nodules) و ماکروسفالی نسبی است. ندول‌های لیش، هامارتوم‌های رنگدانه‌دار برجسته کوچک و بی‌ضرر عنبیه هستند (شکل ۸-۱۹). شایع‌ترین عارضه‌ای که در یک‌سوم موارد دوران کودکی اتفاق می‌افتد تأخیر تکوینی جزئی است که مشخصه آن اختلال یادگیری غیرکلامی است. برای بسیاری از موارد، بهبود قابل‌توجهی در طول سال‌های تحصیلی دیده می‌شود. اکثر افراد مبتلا به NF1 از یک زندگی طبیعی لذت می‌برند و بی دلیل به علت بیماریشان اذیت نمی‌شوند. با این حال تعداد کمی از بیماران دچار یک یا چند عارضه‌ی مهم مانند صرع، تومور در سیستم اعصاب مرکزی یا اسکولیوز می‌شوند. تنگی شریان کلیوی و فئوکروموسیتوم در این بیماری نادر می‌باشند.

ژنتیک

NF1 الگوی توارث AD را با نفوذ تقریبا ۱۰۰% تا سن ۵ سالگی نشان می‌دهد. تنوع و تفاوت‌های قابل توجهی در شدت بیماری در خانواده‌های مبتلا مشاهده می‌شوند، اگرچه که دوقلوهای تک زیگوتی معمولاً بسیار شبیه به هم هستند. تقریباً

شکل ۸-۱۹ ندول‌های لیش در نوروفیبروماتوز نوع I مشاهده می‌شوند.

۵۰% موارد ناشی از جهش‌های جدید می‌باشد و نرخ جهش حدود ۱ در ۱۰۰۰۰ گامت تخمین زده شده است. این میزان تقریباً ۱۰۰ برابر بیشتر از میانگین نرخ جهش به ازای هر نسل در هر لوکوس در انسان‌ها می‌باشد.

در مواردی که بیش از یک کودک مبتلا از والدینی سالم متولد می‌شود تقریباً علت آن موزائیسم گنادی می‌باشد که معمولاً منشأ پدری دارد. موزائیسم سوماتیکی در NF1 می‌تواند با ویژگی‌های محدود به بخش خاصی از بدن ظاهر شود، که به آن NF قطعه‌ای (Segmental NF) گفته می‌شود.

ژن NF1 موسوم به نوروفیبرومین-۱ که در سال ۱۹۸۷ با شناسایی دو بیمار با جابه‌جایی‌های متعادل دارای نقطه‌ی شکست در ۱۷q۱۱,۲ نقشه برداری شد، یک قطعه ژنومی بزرگ دارای بیش از ۳۵۰ کیلوباز و ۶۱ اگزون می‌باشد. سه ژن دیگر در این ناحیه در یک اینترون واحد نوروفیبرومین-۱ وجود دارند که در جهت مخالف رونویسی می‌شوند. پروتئین نوروفیبرومین که توسط این ژن کد می‌شود با پروتئین فعال‌کننده‌ی گوانوزین تری‌فسفاتاز (GTPase) (GAP) همولوژی ساختاری نشان می‌دهد، که به دلیل نقش آن در کاهش فعالیت RAS، در مسیر پیام رسانی حائز اهمیت است. مکان نوروفیبرومین در مسیر RAS-MAPK در شکل ۱۳-۱۶ نشان داده شده است و ارتباط آن با سندرم نونان را برجسته می‌کند. فقدان هتروزیگوسیتی، برای مارکرهای کروموزوم ۱۷ در چندین تومور بدخیم در بیماران مبتلا به NF1 و همچنین در تعداد کمی از نوروفیبروماتای خوش‌خیم دیده شده است، که این مشاهدات نشان می‌دهد ژن نروفیبرومین،یک سرکوب‌گر تومور است و حاوی یک دمین مرتبط با GAP (GRD) می‌باشد که با محصول پروتوانکوژن RAS در تعامل است. یک جایگاه ویرایش mRNA در ژن نوروفیبرومین-۱ وجود دارد و رونوشت ویرایش‌شده یک پروتئین کوتاه‌شده GRD را کد می‌کند که موجب غیرفعالسازی عملکرد سرکوب‌گری تومور می‌شود. طیف بالاتری از ویرایش در تومورهای بدخیم‌تر دیده می‌شود.

سایر ژن‌ها، مانند TP53 روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷، نیز در توسعه و پیشرفت تومور در NF1 دخالت دارند. درمقابل، معلوم شده است که ژن نوروفیبرومین-۱ در ایجاد تومورهای تک‌گیر (اسپورادیکی) غیر مرتبط با NF1 شامل کارسینوم کولون، نوروبلاستوما و ملانومای بدخیم نیز نقش دارد که تأیید می‌کند که ژن نروفیبرومین نقش مهمی در رشد و تمایز سلولی ایفا می‌کند.

جهش‌های مختلف زیادی درژن نوروفیبرومین-۱ شناسایی شده‌اند که شامل حذف ها، درج ها، مضاعف‌شدگی‌ها و جایگزینی‌های نقطه‌ای هستند (فصل ۲). اکثر این جهش‌ها موجب کوتاه‌شدگی شدید پروتئین یا فقدان کامل بیان ژن می‌شوند. شواهد اندکی مبنی بر ارتباط ژنوتیپ-فنوتیپ وجود دارد به استثنای یک جهش خاص (یک حذف درون چهارچوب ۳ جفت‌بازی در اگزون ۱۷) که در خانواده‌ها و موارد مختلف بروز پیداکرده است و در افراد مبتلا، نوروفیبروماتای پوستی مشاهده نشد. به طور کلی، NF1 تنوع درون‌خانوادگی کاملاً چشمگیری را نشان می‌دهد و احتمال حضور ژن‌های اصلاح کننده (Modifier genes) نیز مطرح می‌باشد. بیماران حاوی حذف‌های بزرگ که کل ژن نوروفیبرومین-۱ را دربرمی‌گیرند به شدت مبتلا می‌شوند و در آن‌ها اختلالات ذهنی قابل توجه و عادات تا حدی شبیه مارفانوئید و، نوروفیبروماتای پوستی بیشتر از حد متوسط مشاهده می‌شود.

سندرم لِجیوس

این بیماری نسبتا نادر، نزدیک‌ترین فنوکپی (Phenocopy) شناخته‌شده به NF1 می‌باشد؛ در حقیقت، تشخیص بالینی از NF1 می‌تواند بسیار دشوار باشد. علائم شامل چندین ماکول از لکه‌های شیر قهوه‌ای CAL می‌باشد، اما بیماران نوروفیبروماتا و سایر تومورها مانند گلیومای عصب بینایی و همچنین ندول‌های لیش و دیس‌پلازی استخوان اسفنوئیدرا نشان نمی‌دهند. مبتلایان به سندرم لجیوس ممکن است ماکروسفالی خفیف، کک و مک نواحی خاص پوستی intertriginous، لیپوما و ناتوانی‌های یادگیری خفیف یا ADHD داشته باشند که همگی این علائم مشابه NF1 می‌باشند. این بیماری با جهش در ژن SPRED1 مرتبط است که

بخشی از مسیر انتقال پیام RAS-MAPK می‌باشد (شکل ۱۳-۱۶) و در آن به عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی منفی عمل می‌کند.

نوروفیبروماتوز نوع ۲ (NF2)

NF2 در مقایسه با NF1، نادر است و میزان بروز در زمان تولد تقریباً ۱:۳۵۰۰۰ نفر و شیوع تقریباً ۱:۶۰۰۰۰ نفر می‌باشد. در NF2 نیز لکه‌های CAL و نوروفیبروماتا (Neurofibromata) می‌توانند رخ دهند اما شیوع این علائم نسبت به NF1 کمتر می‌باشد. ویژگی اصلی NF2، ایجاد تومورهای درگیرکننده‌ی اعصاب هشتم جمجمه‌ای - تحت عنوان وستیبولار شوانوما (Vestibular schwannoma) (که هنوز گاهی نوروما‌ی شنوایی نامیده می‌شود) می‌باشد که در اوایل دوران بزرگسالی رخ می‌دهد. که در صورت امکان با رادیوتراپی استرئوتاکتیک به خوبی قابل درمان است. چندین تومور دیگر سیستم عصبی مرکزی (CNS) نیز معمولا رخ می‌دهد (مانند مننژیوما (Meningi oma)) اگرچه که بیش از نیمی از آن‌ها بدون علامت هستند. یک ویژگی چشمی که در NF2 دیده می‌شود (ولی در NF1 وجود ندارد)، آب مروارید می‌باشد که فراوان بوده و اغلب تحت بالینی است. شوانومای محیطی و نخاعی بدون وستیبولارشوانوما که از الگوی توارث غالب آتوزومی پیروی می‌کند تحت عنوان شوانوماتوز (Schwannomatosis) شناخته می‌شود که به دلیل جهش در SMARCB1 رخ می‌دهد.

ژن NF2 یا نوروفیبرومین-۲ در سال ۱۹۹۳ بر روی کروموزوم ۲۲q شناسایی شد و تصور می‌شود یک پروتئین اسکلت سلولی است که به عنوان سرکوب‌گر تومور عمل می‌کند. این بیماری به علت حذف‌ها و جهش‌های نقطه در ژن مربوطه ایجاد می‌شود. اگرچه برخلاف NF1 موارد حذف در مقایسه با جهش‌های نقطه‌ای، خفیف‌تر هستند (به جای آنکه شدید باشند). فراوانی موزائیسم سوماتیکی در NF2 قابل توجه است اما به طور کلی با خطر کم تولد فرزند مبتلا ارتباط دارد.

NF2 یکی از بیماری‌هایی است که اخیراً گزینه‌های درمانی برای آن‌ها به واقعیت تبدیل شده است. نشان داده شده است که تجویز بواسیزوماب مهار کننده رگ‌زایی اندازه‌ی تومورهای نخاعی را کاهش می‌دهد. این دارو یک آنتی‌بادی مونوکلونال نوترکیب است که اثرات منفی خود را بر روی رگزایی با مهار فاکتور رشد عروق اندوتلیال A اِعمال می‌کند. این فاکتور رشد یک ماده‌ی شیمیایی است که موجب تحریک نابهنجار رگ‌زایی می‌شود.

شکل ۹-۱۹ توبروز اسکلروزیس - آنژیوفیبروما در صورت یا "آدنوم سباسئوم

توبروز اسکلروزیس (Tuberous sclerosis) (TSC)

میزان بروز این بیماری چند سیستمی شناخته شده با الگوی توارث غالب آتوزومی با ناهنجاری عصبی-پوستی بسیار متغیر تقریباً ۱:۶۰۰۰ نفر می‌باشد. این بیماری در فصل‌های قبل برای توضیح الگوهای وراثتی بررسی شد (شکل ۵-۶) زیرا نسبت بالایی از موارد (حدود ۸۰%) به علت جهش جدید رخ می‌دهند اما همچنین ممکن است نفوذپذیری متغیر را تاحدی نشان دهند که گاهی به نظر می‌رسد در یک نسل بیماری رخ نمی‌دهد. Skip a generation) (علاوه بر این، متخصصان ژنتیک بالینی باید از خطر موزائیسم گنادی بسیار آگاه باشند. اگرچه این خطر معمولاً در ۱% تا ۲% موارد ذکر می‌شود و در طول این سال‌ها بحث‌هایی در این مورد وجود داشته است، و عود مجدد در خواهر و برادر (sibling) می‌تواند به دلیل موزائیسم سوماتیکی تحت بالینی در یکی از والدین رخ دهد.

ویژگی‌های بالینی

راش‌های چهره‌ای در توبروزاسکلروزیس (TSC)، که آنژیوفیبروما یا "آدنوم سباسئوم (Adenoma sebaceoum)" (شکل ۹-۱۹؛ شکل A ۵-۶) نیز نامیده می‌شود می‌تواند از وجود حالت سرخی تاعدم وجود این حالت، متغیر باشد و یکی از چندین ویژگی پوستی اصلی این بیماری می‌باشد. سایر ویژگی‌ها شامل: ماکول‌های هیپوملانوتیک (شکل ۱۰-۱۹)، لکه‌های شاگرین (shagreen Patches) و فیبرومای ناخن (شکل B ۵-۶) هستندکه پس از ۱۰ سال ظاهر می‌شوند معاینه‌ی چشم می‌تواند چندین هامارتومای ندولار شبکیه‌ای یا لکه‌های آکرومیک را نشان دهد و از نظر داخلی اندام‌هایی نظیر مغز، کلیه، قلب و ریه تحت تاثیر قرار می‌گیرند (کادر ۳-۱۹). تقریباً ۱۰۰% بیماران یکی از تظاهرات پوستی TSC را نشان می‌دهند، تقریباً ۸۰% موارد ناهنجاری کلیوی تا سن ده‌سالگی در اسکن اولتراسونوگرافی مشخص می‌شود، پاتولوژی CNS تقریبا در ۹۰% موارد، صرع

شکل ۱۰-۱۹ توبروز اسکلروزیس - لکه‌های بدون رنگدانه به شکل 'برگ خاکستر' روی بدن.

در حدود ۸۰% موارد و ناتوانی یادگیری در بیش از ۵۰% موارد مشاهده می‌شود. رابدومیومای قلبی در دوسوم موارد ایجاد می‌شود به خصوص که در اوایل زندگی آشکار می‌شوند و هنگامی که در سونوگرافی جنین دیده شود یک مارکر مهم برای TSC می‌باشد و به طور معمول تا بزرگسالی برطرف می‌شود.

گزینه‌های درمانی و مدیریت TSC در حال حاضر شامل گروهی از داروهای شناخته شده به عنوان مهارکننده‌های mTOR می‌باشد که شامل راپامایسین و اِورولیموس هستند. شکل ۱۱-۱۹ مسیر پیام‌رسانی، جایگاه عملکرد آن‌ها و بیماری‌های مرتبط با اجزای این مسیر را نشان می‌دهد.

ژنتیک

جهش‌های هتروزیگوت در دو ژن مختلف TSC1 و TSC2 موجب بیماری توبروزاسکلروزیس (TSC) می‌شوند و جهش‌ها تقریباً در ۹۰% بیمارانی که دارای معیارهای بالینی تشخیصی هستند، وجود دارند. ژن TSC2 در مجاورت ژن PKD1 (برای بیماری کلیه پلی‌کیستیک AD؛) قرار دارد به طوریکه گاهی یک حذف ژنی مجاور که بر هر دو ژن اثر می‌گذارد، رخ می‌دهد. به‌طور کلی واریانت بیماری‌زا در TSC2 تمایل به ایجاد فنوتیپ شدیدتری نسبت به واریانت بیماری‌زا در TSC1 دارند؛ به عنوان مثال از نظر ابتلا به بدخیمی کلیوی، ناتوانی یادگیری و

کادر ۳-۱۹ ویژگی‌های بالینی توبروزاسکلروزیس

پوست
آنژیوفیبروم‌های چهره ماکول‌های هیپوپیگمانته لکه‌های شاگرین فیبرومای ناخن

چشم
هامارتومای ندولار شبکیه لکه‌های آکرومیک

مغز
ندول‌های تحت اپندیمی دیسپلازی‌های قشر مغز (کورتیکال)، از جمله 'غده ها' آستروسیتومای سلول غول پیکر زیراپیدمی

کلیه
آنژیومیولیپومای خوش خیم (شایع) کیست کلیوی آنژیومیولیپومای بدخیم و کارسینوم سلول کلیه (نادر)

قلب
رابدومیوما

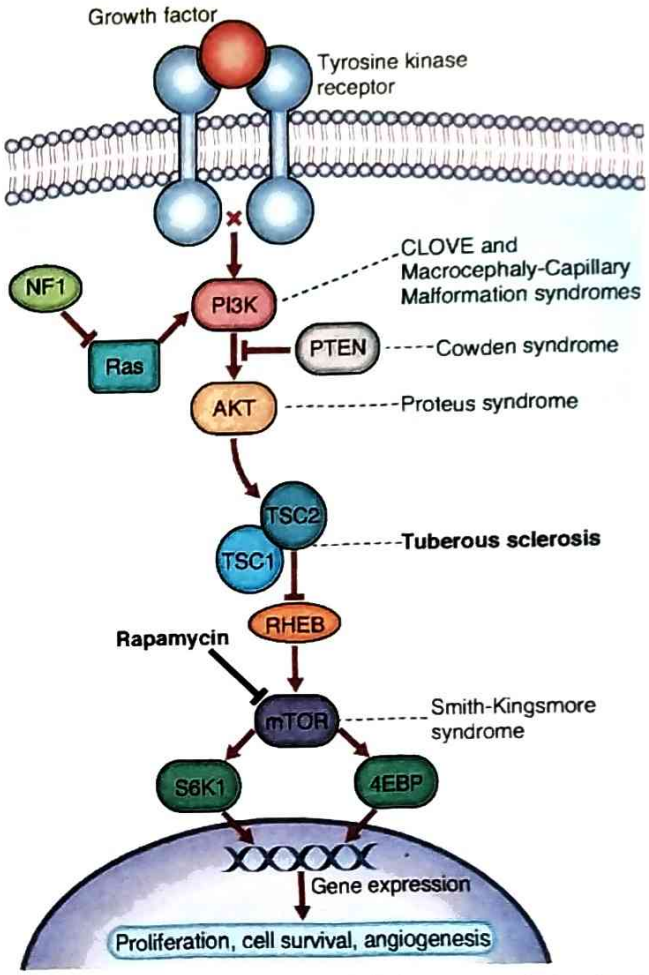
ریه
لنفوانژیولیومیوماتوزیس هایپرپلازی پنومونوسیتی چند کانونی میکروندولار

تظاهرات مربوط به سیستم عصبی مرکزی
تشنج
اختلال طیف اوتیسمی / اختلال بیش فعالی کمبود توجه
ناتوانی یادگیری
رفتار مخرب

ناهنجاری‌های رفتاری. در بین موارد جدید واریانت‌های TSC2 تقریبا ۴ برابر بیشتر از TSC1 شایع می‌باشند.با این حال در میان موارد خانوادگی شیوع واریانت TSC1 و TSC2 تقریبا برابر می‌باشد.

دیستروفی‌های عضلانی

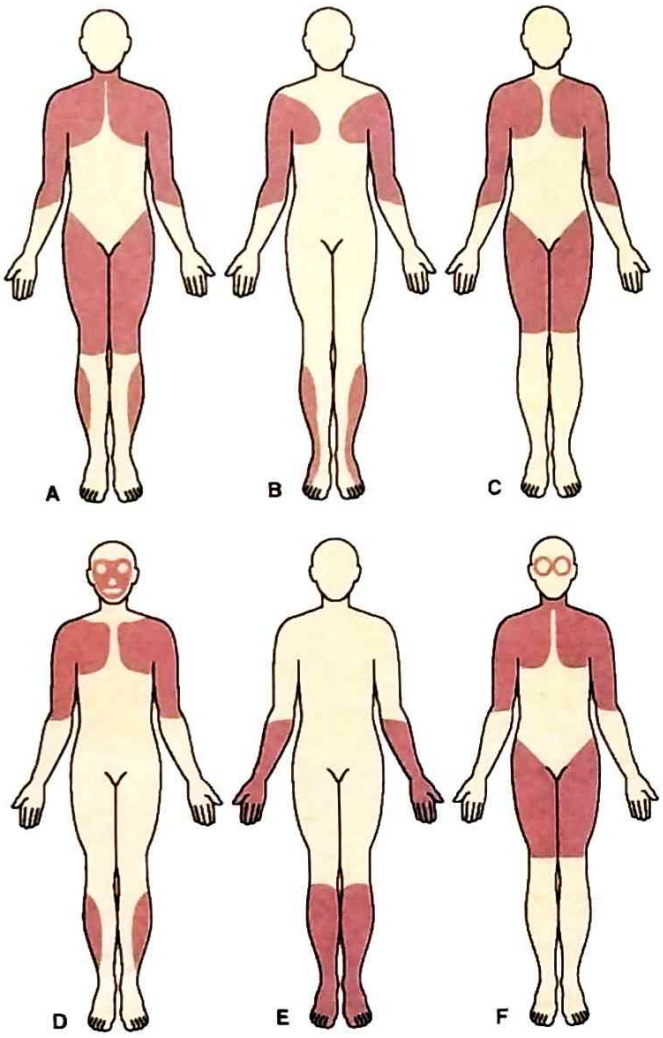
از آنجاییکه حداقل ۱۰۰ دیستروفی عضلانی وجود دارند، تنها می‌توانیم به مواردی بپردازیم که در بررسی‌های بالینی با آن‌ها مواجه می‌شویم و در مجموع آن‌ها جایگاه بسیار مهمی در ژنتیک پزشکی و انسانی دارند که تاریخچه آن‌ها به طور کامل توسط پروفسور آلن امری (Alan Emery) ثبت شده است. شکل ۱۲-۱۹ گروه‌های ماهیچه‌ای اصلی را نشان می‌دهد که در دیستروفی‌های شایع‌تر تحت تأثیر قرار می‌گیرند که چهارمورد آن‌ها در متن پوشش داده شده است.



شکل ۱۱-۱۹ مسیر سیگنالینگ mTOR. همچنین به عنوان مسیر PI3K/AKT/mTOR شناخته می‌شود، این یک مسیر درون سلولی مهم در تنظیم چرخه سلولی است. فعال شدن مسیر توسط فاکتورهای رشد، سنتز پروتئین را در سطح شروع ترجمه و بیوژنز ریبوزوم کنترل می‌کند و در نهایت منجر به رشد، تکثیر و بقای سلول می‌شود. تغییرات در کنترل مسیر، به عنوان مثال، از طریق جهش در ژن‌های کد کننده این پروتئین ها، می‌تواند موجب تراریخت سلولی شود. راپامایسین فعالیت mTOR را مهار می‌کند بنابراین تومورزایی ناشی از AKT متوقف می‌شود. پروتئین‌های تغییر یافته در مسیر (و ژن‌های کد کننده آنها) همانطور که نشان داده شد با بیماری‌های ژنتیکی مرتبط هستند و در اینجا توجه ویژه‌ای به توبروز اسکلروزیس معطوف شده است. جهش‌های بیماری‌زا در mTOR باعث ایجاد سندرم اسمیت کینگزمور (Kingsmore (syndrome – ماکروسفالی با پیشانی برجسته و ویژگی‌های بدشکلی، ناتوانی ذهنی، و تشنج می‌شوند.

دیستروفی‌های ماهیچه‌ای دوشن و بکِر (Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: DMD and BMD -XP21

دیستروفی عضلانی دوشن و دیستروفی عضلانی بکر گاهی به عنوان دیستروفی XP۲۱ نیز نامیده می‌شوند زیرا اساس



شکل ۱۲-۱۹ گروه‌های عضلانی اصلی (مناطق سایه دار) که تحت تأثیر قرار گرفته اند و در دیستروفی عضلانی بیشتر مواجه با آن‌ها هستیم. A) انواع دوشن و بکر؛ (B) امری دریفوس؛ (C) لیمب گردل (D) چهره-کتف-شانه (E) دیستال و (F) چشمی-حلقی که EوFدر متن پوشش داده نشده است.

ژنتیکی این بیماری به علت جهش در ژن DMD می‌باشد که دیستروفین را در این لکوس کد می‌کند. شایع‌ترین و شدیدترین شکل دیستروفی عضلانی DMD است و BMD یک بیماری مشابه اما بسیار خفیف‌تر از آن می‌باشد. نورولوژیست فرانسوی به نام گوییلاوم دوشن (Guillaume Duchenne) یک مورد از بیماری را در سال ۱۸۶۱ توصیف کرد اما ادوارد ـ ـ ـ (Edward Meryon) (پزشک انگلیسی) بیماری را یک دهه قبل از آن ثبت کرده بود به طوریکه که آلن و مارسیاامری (Emery Marcia Alan and) از آن حمایت کردند. میزان بروز DMD و BMD به ترتیب تقریبا ۱:۳۵۰۰ نفر و ۱:۲۰۰۰۰ در مردان می‌باشد.

ویژگی‌های بالینی

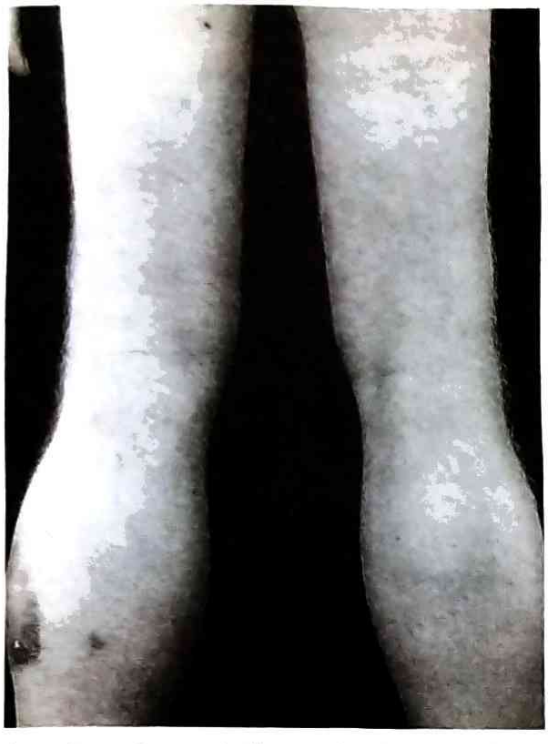
مردان مبتلا به DMD معمولاً بین سنین ۲ و ۴ سالگی با

ضعف عضلانی به آرامی پیشرونده که منجر به راه‌رفتن نامناسب و ناتوانی در دویدن سریع و دشواری در برخاستن از روی زمین می‌شوند بیماری را بروز می‌دهند (که صرفاً با فشار آوردن و بالارفتن ران و پاها از زمین به سمت بالا میسر می‌شود (نشانه‌ی Gower (اکثر پسران مبتلا به علت ضعف شدید پروکسیمال تا سن ۱۱ سالگی به صندلی چرخدار نیاز دارند. تخریب ماهیچه‌ای بیشتر، به خمیدگی رو به جلوی ستون فقرات (لوردوز کمری)، انقباضات مفصلی و نارسایی قلبی-تنفسی منتهی می‌شود که بدون تدابیر حمایتی منجر به مرگ در تقریباً بیست سالگی می‌شود. اگرچه بهبود درامید به زندگی در نتیجه‌ی برخی از گزینه‌های درمانی و مدیریت دقیق مانند استروئیدها و حمایت تنفسی به شکل فشار هوای مثبت پیوسته (Continuous positive airways pressure) (CPAP) مشاهده می‌شود.

مردان مبتلا به DMD یا BMD افزایش آشکار در اندازه‌ی عضلات ساق پا نشان می‌دهند که به دلیل جایگزینی فیبرهای عضلانی با چربی و بافت پیوندی می‌باشد - که به آن هایپرتروفی کاذب (pseudohypertrophy) گفته می‌شود (شکل ۱۴-۶؛ شکل ۱۳-۱۹). علاوه بر این، تقریباً یک‌سوم پسران مبتلا به DMD اختلال ذهنی خفیف-متوسط با ضریب هوشی IQ حدود ۸۳ را نشان می‌دهند. میانگین سن شروع بیماری، ۱۱ سالگی می‌باشد و تحرک بسیاری از بیماران تا سنین بزرگسالی، حفظ می‌شود و فقط امید به زندگی اندکی کاهش می‌یابد. تعداد کمی از بیمارانِ دارای جهش ثابت‌شده در ژن DMD در دهه‌ی پنجم یا ششم زندگی خود فاقد علائم بالینی بوده‌اند.

ژنتیک

هر دو این بیماری‌ها از الگوی توارث وابسته به X مغلوب پیروی می‌کنند و از آنجاییکه مردان مبتلا به DMD به ندرت قادر به تولیدمثل می‌باشند، شایستگی ژنتیکی (Genetic fitness) آن‌ها صفر است. نرخ جهش در این بیماری برابر است با میزان بروز مردان مبتلا بخش بر سه که تقریباً ۱:۱۰۰۰۰ در نظر گرفته می‌شود، و یکی از بالاترین نرخ‌های جهش شناخته‌شده در انسان‌است. شناسایی ژن دیستروفین در سال ۱۹۸۷، یک دستاورد علمی بزرگ در آن زمان بود، زیرا یک استراتژی کلون‌سازی موضعی با موفقیت به کار گرفته شد. نشانه‌هایی برای لوکوس DMD با گزارش‌هایی از خانواده‌های مبتلا به DMD با جابه‌جایی‌های X-اتوزوم متعادل ارائه شد که نقطه شکست در Xp۲۱ بود. در چنین مواردی، آن دسته از سلول‌هایی که در



شکل ۱۳-۱۹ اندام تحتانی یک مرد بالغ با دیستروفی عضلانی بکر که تحلیل رفتن پروگزیمال و هیپرتروفی کاذب ساق پا را نشان می‌دهد.

آن‌ها کروموزوم X دخیل در جابه جایی به طور تصادفی غیرفعال می‌شود، به دلیل غیرفعال‌شدن قطعه‌ی اتوزومی قدرت بقای خود را از دست می‌دهند (شکل ۱۶-۶) که به احتمال زیاد از لحاظ تکوینی فاجعه‌بار خواهد بود. در نتیجه، سلول‌هایی که کروموزوم X طبیعی در آن‌ها به طور تصادفی غیرفعال شد، به احتمال زیادی زنده می‌مانند. نتیجه‌ی اصلی آن است که کروموزوم مشتق شده X -اتوزوم در اکثر رده‌های سلولی فعال است و اگر نقطه‌ی شکست به یک ژن مهم (در این مورد ژن دیستروفین) آسیب رسانده باشد، فرد مبتلا به بیماری خواهد شد در غیر این صورت همیشه در مردان دیده می‌شود. مدارک بیشتر از مردان مبتلا که دارای ریز حذف‌های قابل مشاهده در Xp۲۱ می‌باشند، به دست آمد و به دنبال آن شناسایی توالی‌های محافظت‌شده در کتابخانه‌های cDNA ماهیچه صورت گرفت که نشان داده شد این توالی شامل اگزون‌هایی از خود ژن هستند.

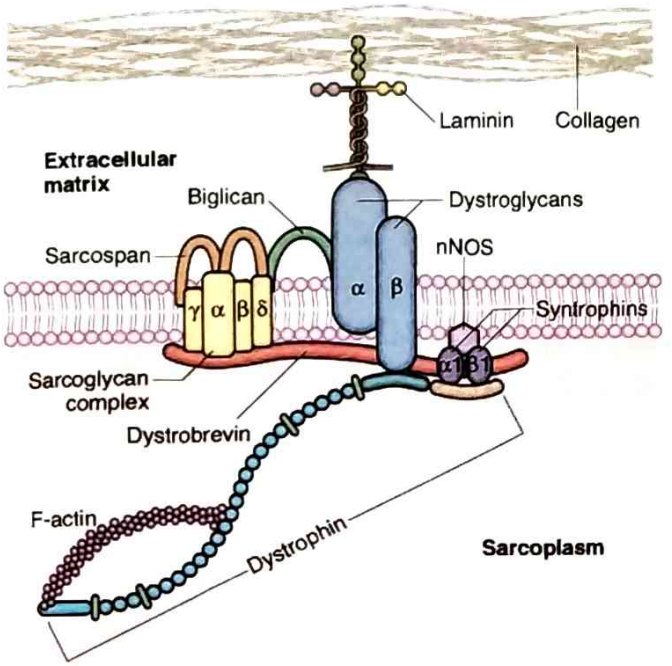
ژن دیستروفین از نظر مولکولی بسیار بزرگ است و احتمال نرخ جهش بالا را توضیح می‌دهد که این ژن شامل ۷۹ اگزون و ۲/۳ مگاباز از DNA ژنومی است که تنها ۱۴ کیلوباز از آن به mRNA رونویسی می‌شود. این ژن در مغز و نیز ماهیچه رونویسی می‌شود که توضیح می‌دهد که چرا برخی از پسران مبتلا به DMD، مشکلات یادگیری دارند. حذف در اندازه‌های مختلف و تقریباً در

هر مکانی، دوسوم جهش‌های ژن دیستروفین (DMD) را تشکیل می‌دهد و تقریباً به طور انحصاری در نتیجه میوز مادری به علت کراسینگ اور نابرابر ایجاد می‌شود. برخی از مردان مبتلا، دارای مضاعف سازی‌هایی هستند. "نقاط داغ (Hot spot)" حذف در ۲۰ اگزون اول و اگزون‌های ۴۵ تا ۵۳ می‌باشد. یکی از نقاط شکست حذف در اینترون ۷ شامل مجموعه‌ای از توالی‌های DNAای تکراری شبه-ترانسپوزونی می‌باشد که می‌تواند ناهماهنگی در میوز را تسهیل کند و کراسینگ اور در آن ناحیه منجر به تولید محصولات دارای حذف و مضاعف‌شدگی می‌گردد.

حذف‌هایی که باعث ایجاد DMD می‌شوند معمولاً چارچوب خواندن ترجمه را مختل می‌کنند درحالیکه حذف‌هایی که در مردان مبتلا به BMD مشاهده می‌شوند معمولاً چارچوب خواندن را تغییر نمی‌دهند (یعنی "جهش درچارچوب)" (In-frame هستند). این بدان معناست که توالی آمینو اسیدی محصول پروتئینی در پایین‌دست بخش دارای حذف، نرمال است و بنابراین ویژگی‌های خفیف‌تر BMD را توضیح می‌دهد. گاهی حذف در چارچوب کاملا خوش خیم است. مردان با سطوح نرمال کراتین کیناز (CK) بدون علامت هستند. جهش‌ها در یک‌سوم دیگر پسران مبتلا به DMD شامل کدون‌های خاتمه، جهش‌های تغییر چارچوب، تغییر توالی‌های پیرایش و جهش‌های پروموتر هستند که اکثر آن‌ها موجب خاتمه‌ی زود هنگام ترجمه و تولید اندک یا عدم تولید پروتئین می‌شوند. برخلاف حذف‌ها، جهش‌های نقطه‌ای در ژن دیستروفین اغلب در میوز پدری رخ داده که به احتمال زیاد به دلیل خطای کپی (Copy error) در همانندسازی DNA هستند. توالی‌یابی کامل ژن دیستروفین، تشخیص مولکولی DMD و BMD موجب تغییر در ردیابی فرد حامل شده است.

پروتئین ۴۲۷ کیلودالتونی دیستروفین نزدیک به غشای عضلانی قرار دارد که اکتین درون‌سلولی را به لامینین خارج‌سلولی متصل می‌سازد. عدم وجود دیستروفین (مانند آنچه در DMD رخ می‌دهد) به تدریج منجر به تخریب سلول‌های عضلانی می‌شود. ارزیابی وجود دیستروفین در بیوپسی‌های عضلانی توسط ایمونوفلورسانس صورت می‌گیرد و در سطوح کمتر از ۳% ارزش تشخیصی دارند. در نمونه‌های بیوبسی از مردان مبتلا به BMD، دیستروفین به جای ناهنجاری‌های کمی، ناهنجاری‌های کیفی را بروز می‌دهد.

دیستروفین به واسطه‌ی دمین C ترمینال خود به یک کمپلکس گلیکوپروتئینی در غشای ماهیچه‌ای متصل می‌گردد (شکل ۱۴-۱۹). این کمپلکس گلیکوپروتئینی از چندین زیرواحد



شکل ۱۴-۱۹ کمپلکس پروتئین مرتبط با دیستروفین (DAPC). دیستروفین در زیر لایه بازال لامینا قرار دارد و تا سارکوپلاسم امتداد می‌یابد و به Fاکتین اسکلت سلولی را از طریق N ترمینال خود و به DAPC را از طریق C ترمینال خود متصل می‌شود. بنابراین اسکلت داخل سلولی و ماتریکس خارج سلولی را به هم مرتبط می‌کند. دامنه میله مرکزی (دایره‌های آبی) توسط بخش‌های مارپیچ سه گانه تشکیل شده است که توسط چهار ناحیه میانی قطع شده است. ناحیه C ترمینال به β دیستروگلیکان و همچنین سینتروفین‌ها و α دیستروبروین متصل می‌شود. علاوه بر این، دیستروبروین دیستروفین را با کمپلکس sarcoglycan sarcospanسارکوگلیکان- سارکوسپان مرتبط می‌کند، که همچنین به طور غیرمستقیم موجب اتصال دیستروفین به کمپلکس دیستروگلیکان α) دیستروگلیکان و β دیستروگلیکان (می‌شود. زیر واحدهای مجزا سارکوگلیکان هر کدام در اشکال مختلف دیستروفی عضلانی لیمب گردل دخیل هستند.

تشکیل شده است که ناهنجاری درهر یک از آن‌ها باعث سایر ناهنجاری‌های عضلانی ژنتیکی نادر می‌شود که شامل چندین نوع متفاوت دیستروفی عضلانی لیمب گردل (Limb girdle muscular dystrophy) با توارث مغلوب آتوزومی (AR) و نیز دیستروفی عضلانی مادرزادی می‌باشد.

قبل از آنالیز DNA، شناسایی حاملین بر مبای اطلاعات شجره‌نامه و آزمایش سطح کراتین کیناز سرمی (CK) صورت می‌گرفت. سطح کراتین کیناز (CK) در پسران مبتلا به DMD به شدت افزایش می‌یابد و به طور حاشیه‌ای در تقریباً دوسوم کل حاملین بالا می‌رود (شکل ۲-۱۱). امروزه فقط گاهی سنجش سطوح CK استفاده می‌شود زیرا DMD می‌تواند به طور کاملاً توالی‌یابی شود. در صورتیکه هیچ DNAای از مرد مبتلایی که

فوت شده است در دسترس نباشد، می‌توان از مطالعات پیوستگی خانوادگی استفاده کرد. در تفسیر داده‌های حاصل از آنالیز پیوستگی باید وجود نرخ نوترکیبی بالا در حدود ۱۲% در سراسر ژن DMD در نظر گرفته شود.

در حال حاضر، هیچ درمانی برای BMD یا DMD وجود ندارد، اگرچه حمایت تهاجمی از طریق فیزیوتراپی، استفاده از استروئیدها و CPAP امید به زندگی را تاچند سال بهبود می‌بخشد. رویکردهای ژن درمانی می‌توانند در طولانی مدت امید بخش باشد. ژن درمانی با استفاده از موش‌های تراریخته و موش‌های جهش‌یافته‌ای که به طور طبیعی دیستروفین-منفی هستند، تزریق مستقیم DNA نوترکیب، کاشت میوبلاست و ترانسفکشن با وکتورهای رتروویروسی یا آدنوویروسی حامل یک مینی‌ژن دیستروفین (که فقط حاوی توالی‌های کدکننده‌ی دمین‌های مهم عملکردی می‌باشند)، همگی آزمایش شده‌اند. روش دیگر، تکنولوژی آنتی‌سنس (Antisense technology) برای مسدود کردن فعالیت توالی تقویت‌کننده‌ی پیرایش اگزونی (exon splicing sequence) پرش یا جا افتادن اگزونی (exon- skipping) به منظور تولید پروتئینی دارای حذف در چارچوب است که پروتئین عملکردی را کد می‌کند یعنی فنوتیپ BMD به جای DMD ایجاد می‌گردد. آخرین تکنیک امیدبخش " -ویرایش ژنی- (Gene editing) " می‌باشد که با یک روش مولکولی موسوم به CRISPR/ cas9 اهداف یکسانی دارد و به توالی RNA برای هدایت آنزیم Cas9 به جایگاه جهش در دیستروفین متکی می‌باشد. آنزیم Cas9 اگزون معیوب را جدا می‌کندو توالی DNA را ترمیم می‌نماید تا یک نسخه‌ی کوتاه و عملکردی از آن ژن تولید شود. نشان داده شده است که این روش موجب بهبود عملکرد در موش‌هایی می‌شود که وکتور ویروسی در چندین محل در عضله به آن‌ها تزریق شده بود.

دیستروفی‌های عضلانی لیمب _گردل (LGMD) (Limb–Gridle Muscular Dystrophies)

این گروه گسترده از دیستروفی‌های عضلانی از دیستروفینوپاتی‌های معادل آن نادرتر می‌باشند اما تعدادی از آن‌ها به دلیل ارتباطات مکانیکی مشترک و تعامل شایع پروتئین‌های عضلانی متصل به غشا (کمپلکس سارکوگلیکان) از نظر بیولوژیکی مرتبط هستند (شکل ۱۳-۱۹). از نظر بالینی، الگوی ضعف و تحلیل عضلانی محدود به اندام‌ها (دست و پا) است و گروه‌های عضلات پروکسیمال شدیدتر از گروه‌های دیستال دچار اختلال می‌شوند. سن شروع، پیشرفت و تاریخچه‌ی طبیعی بر اساس زیرگروه ژنتیکی بسیار متغیر است. CK کراتین کیناز سرمی معمولاً افزایش میابد. اما نه به اندازه‌ای که در مردان مبتلا به DMD مشاهده می‌شود و بیوپسی عضلانی، دژنراسیون و تغییرات دیستروفیک را نشان می‌دهد. هرگاه دیستروفینوپاتی وابسته به X XL رد شود، ایمنوبلات یا رنگ‌آمیزی خاص ایمنولوژیکی (ایمونوهیستوشیمی) می‌تواند بر روی بافت عضلانی انجام شده تا به رسیدن به تشخیصی دقیق‌تر کمک کند یعنی اینکه بیماری در دسته سارکوگلیکانوپاتی (sarcoglycanopathy)، کالپینوپاتی (calpainopathy)، دیسفریلینوپاتی (dysferlinopathy) (یا حتی یک دیستروگلیکانوپاتی) dystroglycanopathy) (نواقص گلیکوزیلاسیون با اتصال به O) است یا خیر. هنگامی که رنگ‌آمیزی به یک ناهنجاری و کمبود پروتئینی خاص اشاره کند، مطالعات جهش ژن مربوطه قابل انجام است.

با توجه به زیرگروه ها، LGMD ۱ type (دیستروفی عضلانی لیمب - گردل نوع ۱ نامی است که برای این بیماری با الگوی توارث AD اختصاص داده شد. در حالیکه لیمب-گردل نوع ۲ LGMD2 از توارث AR پیروی می‌کند. حالت‌های مشاهده شده در هر دو بیماری شامل سارکوگلیکانوپاتی‌ها و نیز کالپین و دیسفرلین می‌باشد، و گاهی درگیری قلبی نیز می‌باشد. دیستروگلیکانوپاتی‌هاشامل قسمت اعظم دیستروفی‌های عضلانی مادرزادی مانند ژن‌های POMT1، FKTN، FKRP و POMT2 می‌باشد. LGMD1 شامل نقایص کاوئولین (Caveolin) LGMD1C)؛ ژن - (CAV3 که اصطلاحاً "بیماری ماهیچه‌ای موج‌دار (Rippling muscle disease) " را ایجاد می‌کند - و دسمین (LGMD1D) (Desmin؛ ژن DES) که می‌تواند مشکلات هدایت قلبی و نوعی از کاردیومیوپاتی اتساعی (Dilated cardiomyopathy) را نشان دهد، می‌باشد. LGMD1B به سبب جهش در LMNA ایجاد می‌شود که این ژن در نقایص هدایت قلبی نیز اهمیت دارد. ژن LMNA به علت فنوتیپ‌های مرتبط با پلیوتروپی بسیار شناخته شده می‌باشد اما در این زمینه، مترادف با گوناگونی اتوزومال دیستروفی عضلانی امری-دریفوس (EDMD) می‌باشد و هر دوی اَشکال غالب و به ندرت مغلوب رخ می‌دهد.

در اینجا دیستروفی عضلانی امری دریفوس EDMD با توارث وابسته به X مغلوب XL نه تنها به دلیل اینکه در تشخیص افتراقی گروه LGMD حائز اهمیت است، بلکه به دلیل کار پیشگامان متخصصین ژنتیک که هم این بیماری و هم این کتاب،

به نام او نامگذاری شده اند، مورد توجه قرار گرفته است. ضعف و تحلیل عضلانی، پیشرونده است و ابتدا در ناحیه شانه‌ای-پرونئال دیده می‌شود و بعدا به عضلات کتف-کمر-لگن- توسعه میابد. این بیماری با شروع انقباضات مفاصل آرنج و تاندون آشیل در کودکان و درگیری قلبی شامل آریتمی و نارسایی انسدادی همراه است. ژن EMD پروتئین امرین (Emerin) را کد می‌کند که در غشای درونی هسته قرار می‌گیرد و نقش در لنگراندازی این غشا به اسکلت سلولی دارد.

دیستروفی ماهیچه‌ای چهره‌ای-کتفی-بازویی (FSHD) (Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy)

FSHD دیستروفی عضلانی چهره - کتف - شانه در ۱۰:۱۰۰۰۰۰ نفر از جمعیت مشاهده می‌شود و از الگوی توارث AD پیروی می‌کند و همانطوری که نامش به خوبی نشان می‌دهد، با ضعف عضلانی شامل صورت، عضلات کتف و قسمت فوقانی بازو مشخص می‌شود. علاوه بر این عضلات پرونئال و ناحیه کمر - نشیمنگاه درگیر می‌شود این بیماری بسیار علائم متغیری دارد. اما معمولاً در سنین نوجوانی ظاهر می‌شود و پیشرونده است و تقریباً ۲۰% مبتلایان تا اواسط زندگی به صندلی چرخدار نیاز پیدا می‌کنند. بالی‌شدن (Winging) کتف، مشهود است (شکل ۱۵-۱۹) و ضعف عضلات چهره‌ای را می‌توان با درخواست از بیمار برای لبخند زدن، سوت زدن، غنچه‌کردن لب‌ها و اخم کردن ارزیابی کرد که در همگی دارای محدودیت می‌باشد (شکل ۱۶-۱۹). ضعف پلک چشم وجود دارد و برخی از افراد مبتلا با چشم‌های باز می‌خوابند. تقریباً نیمی از بیماران به واسکلوپاتی (Vasculopathy) محیطی شبکیه مبتلا هستند، هر چند این مسأله روی بینایی تأثیری نمی‌گذارد و حداقل نیمی از بیماران فاقد شنوایی حسی-عصبی نسبت به صدای بلند هستند.

ژنتیک FSHD جالب است و اکنون دو نوع آن شناخته شده‌اند. ناحیه‌ی ساب تلومری کروموزوم ۴q۳۵ که دارای یک تکرار میکروساتلیتی به نام D4Z4 است یک ژن هومئوباکس دوتایی (DUX4) در درون آن وجود دارد. هر دوی FSHD1 و FSHD2 ناشی از بیان نامناسب DUX4 هستند. آلل‌های طبیعی D4Z4 حاوی ۱۱ تا ۱۰۰ تکرار می‌باشند که طول هرکدام تقریبا ۳/۳ کیلوباز می‌باشد اما در 1FSHD، انقباض D4Z4 رخ می‌دهد، به طوریکه تعداد تکرار بین ۱ و ۱۰ واحد کاهش میابد. این انقباض موجب شل‌شدگی یا بازشدن ساختار کروماتین از جمله پروموتر DUX4 می‌شود که به نوبه‌ی خود سرکوب DUX4 را کاهش

شکل ۱۵-۱۹ دیستروفی عضلانی چهره-کتف-شانه. حالت شبیه بال یا برجستگی کتف

می‌دهد. بنابراین FSHD1 از الگوی توارث AD پیروی می‌کندزیرا این تغییرات در ۴q۳۵ هتروزیگوت هستند و تقریباً ۹۵% کل بیماری FSHD را تشکیل می‌دهند. با این حال، ژنتیک این بیماری پیچیده می‌باشد زیرا: ۱) انقباض D4Z4 تنها در زمینه‌ی یک هاپلوتایپ ویژه، پاتوژن می‌باشد و ۲) یک توالی تکراری تقریباً یکسان با D4Z4 بر روی ۱۰q۲۶ وجود دارد (و بنابراین به آسانی توسط آزمایش مولکولی استاندارد قابل شناسایی است) اما ژن شبه-DUX4 در این لوکوس به یک محصول پایدار رونویسی نمی‌شود.

در FSHD2 نیز شل‌شدگی کروماتین در لوکوس D4Z4 رخ می‌دهد ولی ناشی از کاهش تعداد تکرارها نمی‌باشد. بلکه، به دلیل از دست دادن متیلاسیون CpG ناشی از جهش‌های هتروزیگوت در ژن SMCHD1 (در کروموزوم ۱۸p۱۱) اتفاق می‌افتد، اگرچه که باز هم به هاپلوتایپ مجاز ۴q۳۵ برای بروز بیماری نیاز است. بنابراین، FSHD2 مثالی از یک توارث دوژنی (Digenic inheritance) می‌باشد.

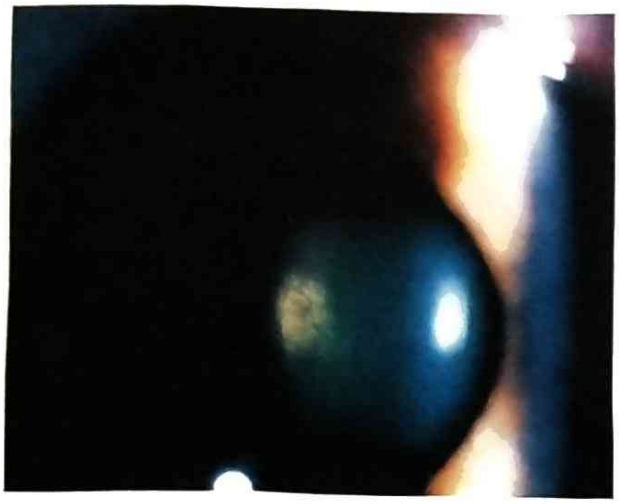
دیستروفی میوتونیک نوع ۱ (MD1)

دیستروفی میوتونیک نوع ۱ (MD1) شایع‌ترین شکل دیستروفی عضلانی است که در بزرگسالان دیده می‌شود که میزان بروز کلی آن تقریباً ۱:۸۰۰۰ می‌باشد. این بیماری نیز همانند HD (جدول ۱-۱۹) از الگوی توارث AD پیروی می‌کند و افزایش شدت و یک شکل بیماری با شروع زود هنگام با ویژگی‌های بالینی متفاوت را نشان می‌دهد. با این حال، MD با شروع زود هنگام به طور انحصاری توسط مادر منتقل می‌شود برخلاف HD جوانی که معمولاً با سن شروع در نوجوانی از طریق پدر منتقل می‌شود.

شکل ۱۶-۱۹ دیستروفی چهره-کتف-شانه. ضعف عضلانی صورت - بیمار سعی می‌کند تا کاملا لبخند بزند

ویژگی‌های بالینی

افراد مبتلا به MD معمولاً در بزرگسالی ضعف پیشرونده‌ی آهسته و میوتونی (Myotonia) را نشان می‌دهند، میوتونی به اسپاسم عضلانی پیوسته با زمان‌های طولانی به منظور شل شدن اشاره دارد. این بیماری می‌تواند به صورت تاخیر در رها کردن دست هنگام دست دادن ظاهر شود. با این حال MD1 یک ناهنجاری چندسیستمی بوده و سایر ویژگی‌های بالینی آن، آب مروارید (شکل ۱۷-۱۹)، نقص در هدایت قلبی، اختلال پریستالیک معده‌ای - روده‌ای (اختلال در بلع، یبوست، اسهال)، اسفَنکترهای ضعیف، افزایش خطر ابتلا به دیابت شیرین و سنگ کیسه صفرا، خواب‌آلودگی، طاسی در ناحیه پیشانی و آتروفی بیضه‌ای را شامل می‌شود. تاخیر در بهبودی پس از بیهوشی عمومی نیز ممکن است، رخ دهد. سن شروع بیماری بسیار متغیر است و خفیف‌ترین شکل بیماری معمولا یک دوره نسبتاً خوش‌خیم را نشان می‌دهد. با این حال هر چه سن شروع بیماری پایین‌تر باشد، شدت علائم بالینی افزایش میابد و سیستم‌های بیشتری در بدن درگیر می‌شوند. در شکل مادرزادی بیماری، نوزادان مبتلا در بدو تولد دارای هیپوتونی، پاچنبری و زجر تنفسی می‌باشند که می‌تواند تهدیدکننده حیات باشد. (شکل ۶-۱۹). کودکانی که زنده می‌مانند، دچار میوپاتی چهره‌ای با تأخیر در



شکل ۱۷-۱۹ تیرگی انکساری عدسی چشم در یک فرد بدون علامت و مبتلا به دیستروفی میوتونیک.

تکوین حرکتی و مشکلات یادگیری می‌باشند (شکل ۱۸-۱۹). اجزای مهم مدیریت MD1، شامل نظارت منظم برای نقایص هدایت قلبی و ارائه اطلاعات در مورد خطرات مرتبط با بیهوشی عمومی می‌باشد.

آزمایشات ژنتیکی تشخیص پیش از بروز علائم و تشخیص قبل از تولد می‌تواند در موارد مناسب و قابل قبول همراه با توضیح و پشتیبانی کامل ارائه شود. این مورد به خصوص برای زوج‌هایی که در معرض خطرِ داشتنِ فرزندی مبتلا به شکل شدید مادرزادی هستند کاربرد دارد.

ژنتیک

این بیماری دارای توارث AD و افزایش شدت در نسل‌های بعدی می‌باشد. زمانی تصور می‌شد که پدیده افزایش شدت منعکس‌کننده‌ی خطا در ارزیابی است، اما مطالعات بالینی در سال ۱۹۸۰ افزایش شدت را به عنوان یک پدیده طبیعی تائید می‌کند. در سال ۱۹۹۲، نشان داده شد که اساس جهش، به علت ناپایداری در یک توالی تکراری CTG موجود در ناحیه‌ی ترجمه‌نشده‌ی ۳' مربوط به یک ژن پروتئین کیناز که اکنون پروتئین کیناز دیستروفی میوتونیک نامیده می‌شود (DMPK)، می‌باشد. در افراد سالم، توالی CTG موجود در ناحیه ۳' ژن DMPK، قرار دارد و از ۳۷ تکرار تشکیل شده است (جدول ۱-۱۹). افراد مبتلا دارای گسترشی با حداقل ۵۰ تکرار CTG می‌باشند. همبستگی نزدیکی بین شدت بیماری و اندازه افزایش تکرارها که می‌تواند بیش از ۲۰۰۰ تکرار یا بیشتر باشد، مشاهده می‌شود. موارد شدید مادرزادی، بیشترین تعداد نسخه تکراری را نشان می‌دهند که تقریباً منحصرا از مادر به ارث می‌رسد. بنابراین، ناپایداری میوزی

شکل ۱۸-۱۹ یک مادر و کودک مبتلا به دیستروفی میوتونیک. کودک ویژگی‌های واضح میوپاتی صورت را نشان می‌دهد و از شکل مادرزادی بیماری رنج می‌برد. مادر فقط میوپاتی چهره‌ای خفیف دارد. تفاوت بارز بین نسل‌ها در شدت بیماری، افزایش شدت را نشان می‌دهد.

یا رده زایشی در زنان برای آلل‌های دارای توالی‌های بزرگ بیشتر می‌باشد. به نظر می‌رسد گسترش تعداد تکرارهای نسبتاً اندک، شیوع بیشتری در مردان دارد و تصور می‌شود که اکثر جهش‌های MD از اسپرم زایی منشا گرفته اند. یک توضیح احتمالی برای این مشاهدات آن است که اسپرم بالغ تنها می‌تواند افزایش‌های کوچک را حمل کند در حالیکه تخمک‌ها می‌توانند افزایش‌های بسیار بزرگ‌تر را در خود جای دهند.

یک ویژگی جالب گزارش‌شده در مورد MD1 در افراد سالم و هتروزیگوت این است که باوجود داشتن الل‌های MD با محدوده اندازه طبیعی، تمایل به انتقال ترجیحی آلل‌های با اندازه بیشتر دارند. این مثال احتمالی، رانش میوزی (Meiotic drive) تامین پیوسته مخزن جهش‌های بالقوه MD را شرح می‌دهد.

شاید تعجب‌آور است که ژن DMPK مستقیماً مسئول علائم عضلانی نیست - موش‌های دارای بیان بیش از حد و یا بیان کمتر از حد نرمال Dmpk هیچ یک از ویژگی‌های بالینی میوتونی و سایر علائم معمول MD را نشان نمی‌دهند. در حال حاضر می‌دانیم که RNA تولید شده توسط آلل‌های گسترش‌یافته‌ی DMPK با پردازش سلولی RNAهای تولید شده از سایر ژن‌ها مداخله می‌کند. رونوشت‌های گسترش‌یافته‌ی DMPK در هسته سلول‌ها تجمع میابد و فرض بر این است که افزایش عملکردی (Gain-of-function) را نشان می‌دهند به طوریکه اتصال آن به پروتئین متصل شونده به RNA CUG (CUG-BP) شناسایی شده‌اند. نشان داده شده که CUG-BP اضافی با تعدادی از ژن‌های مرتبط با MD تداخل دارد و تکرارهای CUG در آنزیم‌های متنوع ماهیچه‌ای با پیرایش متناوب وجود دارند.

دیستروفی میوتونیک نوع (MD type 2)

برخی از خانواده‌های دارای تظاهرات متغیر علائم مشابه با MD1، اما بدون گسترش (CTG) n در DMPK، را نشان می‌دهند که یک بیماری متمایز از لحاظ ژنتیکی می‌باشد و دارای پیوستگی با موقعیت ۳q۲۱ می‌باشد. این بیماری ابتدا با عنوان میوپاتی میوتونیک پروکسیمال نامیده می‌شد، اما اکنون MD نوع ۲ نامیده می‌شود و نقص مولکولی یک جهش افزایش تکرار (CCTG)n در اینترون ۱ ژنی موسوم به ZNF9 را نشان می‌دهد و تصور می‌شود پروتئین متصل شونده به RNA را کد می‌کند. اکثر خانواده‌های دارای نژاد آلمانی مبتلا به این بیماری می‌باشند و مطالعات هاپلوتایپ یک جهش بنیان‌گذار بین حدود ۲۰۰ تا ۵۰۰ نسل قبل را نشان می‌دهد.

ناهنجاری‌های تنفسی

فیبروز کیستیک (Cystic fibrosis) CF))

فیبروز کیستیک نخستین بار در سال ۱۹۳۶ به عنوان یک بیماری شناسایی شد و به دلیل تجمع ترشحات موکوسی ضخیم منجر به انسداد مجاری تنفسی و عفونت ثانویه می‌گردد و با عنوان "موکوویسیدوز (Mucoviscidosis)" شناخته می‌شد. اگرچه در سال ۱۹۵۵ فیزیوتراپی، آنتی‌بیوتیک‌ها و مکمل‌های پانکراسی در بهبود امید به زندگی در کودک مبتلا به CF از کمتر از ۵ سال به حداقل ۳۰ سال بسیار مؤثر بوده‌اند CF یکی از علل مهم بیمارِ مزمن (Chronic ill health) و مرگ زودرس می‌باشد. CF شایع‌ترین ناهنجاری شدید باتوارث مغلوب آتوزومی AR در اروپای غربی است و میزان بروز آن از ۱:۲۰۰۰ تا ۱:۳۰۰۰ متغیر می‌باشد. میزان بروز در جمعیت‌های اروپای شرقی و جنوبی اندکی کمتر است و در آمریکایی‌های آفریقایی (۱:۱۵۰۰۰) و آمریکایی‌های آسیایی (۱:۳۱۰۰۰) می‌باشد که بسیار پایین‌تر است.

علائم بالینی

اندام‌هایی که بیشتر در CF تحت تأثیر قرار می‌گیرند، ریه‌ها و پانکراس می‌باشند. بیماری ریوی مزمن ناشی از عفونت مکرر در نهایت منجر به تغییرات فیبروتیک در ریه‌ها همراه با نارسایی قلبی ثانویه به عبارتی cor pulmonale یعنی قلب ریوی می‌شود. در این مرحله فقط یک پیوند ریه- قلب موفقیت آمیز برای بقای طولانی مدت مفید است.

در ۸۵% افراد مبتلا به CF، عملکرد پانکراسی مختل شده که با کاهش ترشح آنزیم‌ها در اثر انسداد مجاری پانکراس توسط ترشحات غلیظ، همراه است که منجر به سوءجذب و افزایش محتوای چربی مدفوع می‌شود. با این حال به طور رضایت بخشی با مکمل‌های خوراکی آنزیم پانکراس درمان می‌شود. سایر علائم شایع که در فیبرور کیستی با آن‌ها مواجه هستیم عبارتند از: پولیپ‌های بینی، پرولاپس رکتال، سیروز و دیابت شیرین. درصد کمی از کودکان مبتلا به CF، در دوران نوزادی "انسدا د روده کوچک را به صورت مکنیوم غلیظ " بروز می‌دهند که مکونیوم ایلئوس (Meconinum ileus) نامیده می‌شود.

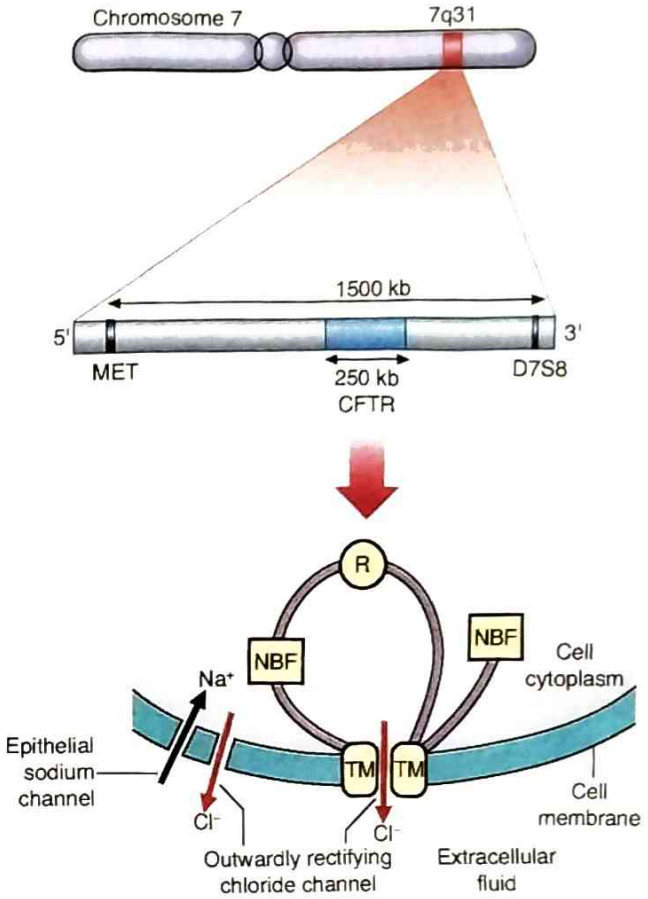
تقریبا تمام مردان مبتلا به فیبروز کیستی به دلیل فقدان دوطرفه مادر زادی وازدفران نابارورهستند. گاهی، CBAVD تنها ویژگی CF است و می‌توان در مورد اینکه آیا این بیماری CF است بحث کرد. سایر علائم نادر بیماری، پانکراتیت مزمن، برونشکتازی منتشر (Bronchectasia) و آسپرژیلوزیس آلرژیک برونشی - ریوی (Bronchopulmonary allergic aspergillosis) است.

ژنتیک

همانطور که نشان داده شد، CF از الگوی توارث AR پیروی می‌کند و یک بیماری نسبتاً شایع است. توضیح احتمالی برای میزان بروز بالا شامل نرخ جهش بالا، رانش میوزی و برتری هتروزیگوتی می‌باشند. مورد آخر (برتری هتروزیگوتی) احتمالاً به واسطه‌ی افزایش مقاومت هتروزیگوت‌ها به اسهال ترشح‌کننده‌ی کلرید ناشی از باکتری ایجاد می‌شود.که گاهی از مواقع مورد توجه واقع می‌شود، هرچند که توضیح نمی‌دهد که چرا CF در نواحی گرمسیری که بیماری‌های اسهال شایعند، نادر است. نقشه‌برداری و جداسازی ژن CF یک نقطه عطف معروف در ژنتیک مولکولی انسانی بود و به سادگی می‌توان فراموش کرد که ۳۰ سال قبل، این پیشرفت تا چه میزان دشوار و زمان‌بر بوده است. لوکوس CF بر روی کروموزوم ۷q۳۱ در سال ۱۹۸۵ توسط مجموعه‌ای از پیوستگی‌ها با تعدادی از مارکرها نقشه‌برداری شد. این ژن نهایتاً توسط دو گروه از دانشمندان در آمریکای شمالی در سال ۱۹۸۹ توسط ترکیبی از روش‌ها کلون شد که شامل پرش کروموزومی(Chromosome jumping)، نقشه‌کشی فیزیکی، جداسازی توالی‌های اگزونی و آنالیزِ جهش می‌باشد. این ژن با نام ژن تنظیم کننده هدایت درون غشایی CF (CFTR) (CF transmembrane conductance regulator gene) (یا نام دیگر ABCC7) نام گرفت که یک ناحیه حدود ۲۵۰ کیلوباز و حاوی ۲۷ اگزون را درژنوم به خود اختصاص داده است. در طول زمان مشخص شد که یک جهش خاص CF در بیش از ۸۰% موارد با یک الگو هاپلوتایپ خاص مرتبط می‌باشد و مطابق با یک جهش اجدادی منفرد می‌باشد و بنابراین مسئول بخش بزرگی از CF است.

محصول پروتئینی CFTR حاوی ۱۴۸۰ آمینو اسید با وزن مولکولی ۱۶۸ کیلودالتون می‌باشد. این پروتئین متشکل از دو دمین تراغشایی (TM) است که آن را به غشای سلولی متصل می‌کند، دو دومن متصل شونده به نوکلئوتید (Nucleotide binding folding) (NBF) دارد که به ATP می‌چسبند و دارای یک دمین تنظیمی (R) است که به واسطه پروتئین کیناز-A فسفریله می‌شود (شکل ۱۹-۱۹). عملکرد اولیه پروتئین CFTR به عنوان یک کانال کلریدی است. فعال‌سازی دومن تنظیمی به واسطه فسفریلاسیون، و به دنبال آن اتصال ATP به دومن‌های NBF، کانال تنظیم کننده کلرید را به سمت خارج باز می‌کند و با بسته شدن کانال، سدیم اپی‌تلیالی یک اثر منفی بر جذب سدیم درون‌سلولی دارد.که اثر کلی آن کاهش سطح کلرید سدیم داخل سلولی است که موجب بهبود کیفیت ترشحات مخاطی سلولی می‌شود.

نخستین جهشی که در CFTR شناسایی شد، حذف سه جفت‌باز مجاورهم در کدون ۵۰۸ بود که منجر به از دست‌رفتن باقیمانده‌ی فنیل‌آلانین می‌شود. از نظر تکنیکی، این جهش به صورت c.1521_1523delCTT یا p.Phe508del است (هر چند که نخستین نامگذاری آن یعنی "delta508" هنوز توسط بسیاری استفاده می‌شود) و دلیل تقریباً ۷۰% تمام جهش‌های CFTR می‌باشد و بالاترین میزان شیوع در دانمارک با نرخ ۸۸% است (جدول ۲-۱۹). بیش از ۲۰۰۰ جهش دیگر در ژن CFTR شناخته شده‌اند. این جهش‌ها عبارتند از: بدمعنی، تغییر چارچوب، جایگاه پیرایش، بی‌معنی و حذف. اکثر آن ها، بسیار نادر هستند. اگرچه که تعداد کمی از آن‌ها می‌توانند دلیل بخش اندک ولی



شکل ۱۹-۱۹ مکان، ژن و محصول پروتئینی فیبروز کیستیک، که برکانال سدیمی اپیتلیال مجاورهم و کانال‌های کلرید تنظیم کننده بیرونی اثر دارد. CFTR، تنظیم کننده هدایت ترا غشایی فیبروز کیستیک؛ R، دومن تنظیمی. NBF تاخوردگی متصل شونده به نوکلئوتیدی. TM، دومن داخل غشایی.

قابل‌توجهی از جهش‌ها در یک جمعیت خاص باشند. برای مثال، جهش‌های G542X و G551D به ترتیب ۱۲% و ۳% تمامی جهش‌های CF را در جمعیت یهودیان اشکنازی و سفیدپوستان آمریکای شمالی تشکیل می‌دهند. کیت‌های تجاری مبتنی بر PCR Multiplex، تقریباً ۹۰% تمام حاملین را شناسایی می‌کنندو با استفاده از این روش می‌توان خطر حامل بودن را برای یک فرد سالم از ۱ در ۲۵ (خطر جمعیت) به کمتر از ۱ در ۲۰۰ کاهش داد.

جهش‌های CFTR به طرق زیر می‌توانند عملکرد محصولات پروتئینی را تحت تأثیر قرار دهند:

۱) ایجاد کاهش کامل یا جزئی در سنتز آن - برای مثال G542X و IVS8-6(5T)

۲) جلوگیری از رسیدن آن به غشای اپی‌تلیال - برای مثال Phe508del

۳) باعث عملکرد نادرست هنگام رسیدن به موقعیت نهایی (مقصد) خود - برای مثال G551D و R117H

جدول ۲-۱۹ میزان جهش phe508del نسبت به کل جهش‌های فیبروز کیستی

کشور	%
دانمارک	۸۸
هلند	۷۹
بریتانیا	۷۸
ایرلند	۷۵
فرانسه	۷۵
ایالات متحده	۶۶
آلمان	۶۵
لهستان	۵۵
ایتالیا	۵۰
ترکیه	۳۰

اطلاعات از گروه تحقیقی اروپایی بر روی ژنتیک CF است جهش اصلی CF و هاپلوتیپ مرتبط با آن را نشان می‌دهد

اثر کلی این جهش‌ها، کاهش فعالیت عملکرد پروتئین نرمال CFTR می‌باشد و کاهش فعالیت پروتئین CFTR وحرکت غشایی کلرید به خوبی با فنوتیپ بالینی همبستگی نشان می‌دهد. سطوح فعالیت کمتر از ۳% CF شدید یا "کلاسیک" در ارتباط است که گاهی به خاطر ناکفایتی پانکراسی مربوطه، به عنوان نوع "PI" شناخته می‌شود. سطوح فعالیت بین ۳% تا ۸% باعث یک شکل خفیف‌تر "غیرمعمولیCF" می‌شود که در آن بیماری تنفسی مشاهده می‌شود ولی عملکرد پانکراس نسبتاً طبیعی است. این با عنوان شکل کفایت پانکراسی (PS) نامیده می‌شود. در نهایت، سطوح فعالیت بین ۸% و ۱۲% باعث خفیف‌ترین فنوتیپ CF می‌شود که در آن تنها ناهنجاری بالینی، CBAVD در مردان است.

رابطه‌ی ژنوتیپ-فنوتیپ، پیچیده است؛ هموزیگوت‌های Phe508del همانند هتروزیگوت‌های مرکب با Phe508del و G551D یا G542X تقریباً همیشه CF کلاسیک شدید را نشان می‌دهند. تفسیر نتیجه ترکیب‌های ممکن برای هتروزیگوت مرکب می‌تواند بسیار دشوار باشد.

پیچیدگی برهمکنش بین آلل‌های CFTR به وسیله‌ی واریانت IVS8-6 T Poly نشان داده شده است. این حالت حاوی یک قطعه پلی‌تیمیدین در اینترون ۸ می‌باشد که بر راندمان پیرایش اگزون ۹ اثر می‌گذارد و منجر به کاهش طبیعی سنتز پروتئین CFTR می‌گردد. سه واریانت حاوی ۵T، ۷T و ۹T مشخص شده‌اند. واریانت ۹T با فعالیت طبیعی همراه است ولی

آلل 5T منجر به کاهش در تعداد رونوشت‌های حاوی اگزون ۹ می‌گردد. فراوانی واریانت 5T در جمعیت تقریباً ۵% می‌باشد اما بیشتر در بیماران دارای CBAVD (۵۰-۴۰%) یا برونشکتازی منتشر شده (۳۰%) دیده شده است. نشان داده شده است که تعداد باقیمانده‌های تیمیدین بر اثر جهش دیگر، R117H اثر می‌گذارد. هنگامی که R117H در وضعیت cis با 5T باشد (یعنی در همان آلل) وقتی جهش CF دیگری در سایر آلل‌ها وجود داشته باشد باعث ایجاد فرم PS از CF می‌گردد. ولی هتروزیگوت‌های مرکب (یعنی Phe508del/ R117H) که در آن R117H در وضعیت cis با 7T است می‌تواند منجر به فنوتیپ خفیف‌تر ولی متغیر از CBAVD تا PS CF شود. یک فنوتیپ خفیف احتمالاً ناشی از بیان سطوح بالاتر پروتئین R117H با طول کامل و فعالیت کم آن می‌باشد. افزایش تعداد جهش‌های CFTR و تنوع بالینی این سؤال را ایجاد می‌کند که یک برچسب CF ممکن است برای بیماران مبتلا با علائم خفیف‌تر مناسب نباشد.

آزمایشات قبل از تولد و همچنین تشخیص ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی می‌تواند برای زوج‌هایی که در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به CF هستند (فصل ۲۰) ارائه شود. آزمایش شناسایی حاملین بر روی بستگان اشخاصی که ناقل یا مبتلا هستند، در بسیاری از کشورها یک روش استاندارد است - که به عنوان غربال‌گری آبشاری (Cascade screening) نامیده می‌شود. غربال‌گری جمعیت با هدف، شناسایی حاملین CF (فصل ۱۱) و غربال‌گری نوزادان با هدف شناسایی هموزیگوت‌های CF (فصل ۱۱) به طور گسترده اجرا شده است.

CF به علت دسترسی نسبی به اندام‌های هدف اصلی - مانند ریه‌ها - یک کاندیدای اصلی برای ژن‌درمانی است. چندین کار آزمایی در گروه‌های کوچک بیماران داوطلب مبتلا به CF، با استفاده از وکتورهای ویروسی در تلاش برای ارائه یک نسخه نرمال از CFTR، ناامید کننده بوده است. یک درمان دارویی جدید تایید شده توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده در سال ۲۰۱۲ - Orkambi - توجه زیادی را به خود جلب کرده است زیرا به نظر می‌رسد پیشرفت بیماری ریوی در CF را کند می‌کند. عجیب نیست که این دارو گران است، و فقط برای هموزیگوت‌های Phe508del مناسب است. این شامل دو داروی جزئی است (lumacaftor) لوماکافتورپروتئین CFTR بیشتری را قادر می‌سازد تا به سطح سلول برسد، در حالی که ایوکافتور (ivacaftor) کانال یونی را باز می‌کند، بنابراین CFTR را قادر به عملکرد می‌کند (به فصل ۱۵).

نقص آنتی تریپسین آلفا - یک

عامل مهم بیماری انسداد مزمن ریوی (COPD)، نقص آنتی‌تریپسین آلفا یک (AATD) است، که آمفیزم از محتمل‌ترین تظاهرات بیماری است، اما همچنین از دیگر علائم برونشیت مزمن و برونشکتازی می‌باشد، که با شروع علائم در اوایل میانسالی در افراد سیگاری و در غیرسیگاری‌ها اندکی دیرتر، رخ می‌دهد. علاوه بر این، تقریبا در هر سنی، بیماری کبدی از جمله یرقان انسدادی در دوران نوزادی ممکن است بروز کند. این بیماری به عنوان یک صفت اتوزومال مغلوب (AR) با فراوانی ۱ در ۱۵۰۰ یا بیشتر به ارث می‌رسد، بطوری که آلل‌های مربوط به بیماری در جمعیت شایع‌تر از آلل‌های CF می‌باشد. با این حال، به عنوان یک بیماری با شروع دیرهنگام و نفوذ کاهش‌یافته، همچون بیماری CF جدی انگاشته نمی‌شود. تشخیص، به سنجش بیوشیمیایی سطوح آلفا یک آنتی تریپسین (AAT) وابسته است و برخلاف بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی، آنالیز جهش ژن SERPINA1، بعید به نظر می‌رسد که جایگزین آزمایش‌های شیمی بالینی به خوبی پذیرفته شده و قابل اعتماد شود. سطح AAT در ناقلین کم و در هموزیگوت‌ها بسیار کم است؛ هنگامی که این مقادیر کم مورد شناسایی قرار بگیرند، جهت تشخیص بیشتر تعیین فنوتیپ پروتئین غیر طبیعی مهارکننده پروتئاز (PI) انجام می‌شود. عملکرد طبیعی این پروتئین، مهار کردن عملکرد مخرب آنزیم‌های پروتئاز بدن می‌باشد. در تعیین وضعیت PI از تکنیک الکتروفورز متمرکز ایزوالکتریک ژل پلی آکریل آمید (IEF) استفاده می‌شود تا واریانت‌های پروتئینی مختلف یا ایزوفرم‌ها براساس الگوی مهاجرت با حروف نامگذاری شوند. پروتئین طبیعی M می‌باشد، از این رو آلل فوق به نام PI * M شناخته شده است و بنابراین اکثر جمعیت PIMM هستند. پاتوژن‌ترین و آهسته‌ترین آلل از نظر حرکتی در IEF، آلل Z می‌باشد و پس از آن آلل S است که نفوذپذیری کمتری را نشان می‌دهد و در بین آن‌ها، این آلل‌ها تقریباً ۹۵% از AATD را تشکیل می‌دهند. تقریباً ۱:۵۰ نفر در جمعیت عمومی PI*MZ هستند و تقریباً ۱:۲۰ نفر PI*MS هستند. خطر آمفیزم برای افراد ZZ بیشتر از ۸۰%، برای افراد SZ تا ۵۰% است و برای افراد SS تفاوت کمی با میزان خطر پایه وجود دارد. بیماری کبدی دوران کودکی در AATD محدود به فنوتیپ ZZ است و ممکن است تا ۲۰ % رخ دهد که در حدود ۲% شدید است. بین ۱۵% تا ۲۰% از بزرگسالان ZZ مسن‌تر از ۵۰ سال، مبتلا به سیروز کبدی می‌شوند که در سنین پایین‌تر خطرات کمتری دارد؛ هر

چند، مشخص شده اســت که صرف نظر از سن، در صورتی که یک خواهر یا برادر فرد به شــدت تحت تأثیر بیماری قرار گرفته باشــد، این خطرات بیشتر است. درمان و مدیریتِ مراکز AATD، بر پیشــگیری و نظارت بیماری متمرکز می‌باشد. اجتناب یا ترک سیگار بسیار مهم و حیاتی می‌باشــد و توصیه بسیار خوبی برای ناقلین است؛ همچنین مصرف الکل نیز باید حداقل باشد. COPD به روش اســتاندارد مدیریت می‌شــود و در موارد شــدید امکان جراحی پیوند (ریه و کبد) وجود دارد.

فشار خون بالای شریان ریوی (PAH)

فشــار خون بالای شریان ریوی، در معاینات بالینی یکی از علل مهم بیماری‌زایی است و علائم غیراختصاصی، از فاقد علامت تا تنگی نفس (در بیشتر موارد)، خستگی عمومی، سنکوپ کردن، تپش قلب و درد قفســه سینه هســتند. اکثر موارد ثانویه به دلیل عوامل دیگری، همچون بیماری قلبی (از جمله بیماری مادرزادی قلبی، کاردیومیوپاتی، بیماری دریچه)، بیماری پیشرفته ریوی (از جمله CF) آمبولــی ریوی و تلانژکتازی هموراژیک ارثی (HHT) رخ می‌دهند. ممکن است تشــخیص از لحاظ بالینی و تحقیقات غیرتهاجمــی گوناگون، مانند نوار قلب (ECG) یا اکوکاردیوگرافی (ارائه شواهدی از هایپرتروفی یا فشار بطن راست) مشکوک باشد، اما ممکن است نیاز به تایید با روش تهاجمی کاتترگذاری قلبی و اندازه‌گیری مستقیم فشار شریان ریوی داشته باشد. PAH به دلیل شــکل نســبتاً وراثتی نامتداول دارای جایگاه خاصی می‌باشد که بدیهی است زمانی که دو یا چند نفر از اعضای خانواده مبتلا شده باشند و سایر علل شــایع‌تر مطرح نباشد، نسبت به آن مشکوک می‌شوند و به عنوان فشار خون ریوی اولیه شناخته می‌شد. شکل ارثــی از توارث AD پیروی می‌کند و از نظر بالینی از ســایر علل PAH، قابل تشــخیص نمی‌باشد. تقریباً ۷۵ درصد از موارد توسط یک جهش پاتوژن در ژن BMPR2 ایجاد می‌شوند، اما جهش‌های پاتوژن نادر نیز در ســایر ژن‌ها شناسایی شــده‌اند، که عبارتند از SMAD9، CAV1، KCNK3، ENG، ACVRL1 و BMPR1B. هر دو ACVRL1 و ENG ژن‌های مهمی در HHT هستند و ژن‌های دخیل در PAH، به طور کلی اعضای ابرخانواده فاکتور ترنســفورم کننده رشد بتا (TGF-β) از مولکول‌های پیام‌رسانی سلولی هستند. درمان پزشــکی PAH، اساس آسیب‌شناسی را به‌طور قابل‌توجهی تغییر نمی‌دهد، اما پیوند ریه قدرت بقاء بیماران را بهبود می‌بخشد، اگرچه دسترسی محدود به اهداکنندگان و اهمیت جراحی را شدیدا محدود می‌کند.

شــکل ۲۰-۱۹. تلانژکتازی هموراژیک ارثــی. تلانژکتازی مخاطی-پوستی مشخصه بر روی (A) دست و (B) لب.

تلانژکتازی هموراژیک ارثی

HHT همچنیــن به عنوان بیمــاری Osler Weber Rendu شناخته می‌شــود، و علی رغم جایگاهی که در تاریخچه‌ی متون پزشــکی دارد، تقریباً به طور قطع در گذشــته تشــخیص داده نشده اســت. همانند PAH ارثی، در اصل یک ناهنجاری ژنتیکی تعیین شده در عروق می‌باشــد و ژن‌های دخیل بخشی از آبشار سیگنالینگ TGF β/BMP می‌باشــند. ویژگی‌های کلیدی کاملاً متمایز هستند، برای مثال خونریزی‌های خودبه‌خود و مکرر بینی (اپیستاکسی)، تلانژکتازی‌های مخاطی-پوستی متعددی که روی دست‌ها (شکل ۱۹-۲۰ A) بینی، لب‌ها و دهان (شکل ۱۹-۲۰ B) دیده می‌شــود و بدریختی شریانی-وریدی (AVMs) که در درجه اول بر ریه‌ها، همچنین بر دســتگاه گوارش، کبد و جریان خون مغزی نیز تأثیر می‌گذارد. گاهی اوقات، خونریزی ناشــی از AVM می‌تواند طولانی باشــد، و به دلیل از دســت رفتن حجم

بالایی از خون، جدی و تهدید کننده زندگی می‌باشد. خونریزی از یک AVM مغزی، که در تقریباً ۱۰% از بیماران HHT وجود دارد، خطر بسیار زیاد عوارض عصبی را به همراه دارد، و بحث‌های مداومی در مورد مزایای اسکن فعال بیماران مبتلا به HHT برای شناسایی چنین ضایعاتی وجود دارد. توافق عمومی وجود دارد که زنان باردار باید برای مشخص شدن این مسئله که آیا AVMهای فاقد علامت در مجرای نخاعی-کمری وجود دارند یا خیر، اسکن نخاعی را انجام دهند، که عدم انجام بیهوشی اپیدورال و یا نخاعی را به دنبال دارد. همچنین یک توافق عمومی برای غربالگری فعال AVMهای ریوی دراکوکاردیوگرافی وجود دارد، که در نیمی از بیماران مبتلا اتفاق می‌افتد. اگر این عارضه‌ها بزرگ و درمان نشده باشند، می‌توانند به نارسایی خروجی (برون‌ده) قلبی زیاد منتهی گردیده و انتقال آمبولی به جریان خون مغزی، می‌تواند باعث انسداد عروق خونی و آبسه‌های مغزی گردد. این AVMهای ریوی با آمبولیزاسیون درمان می‌شوند و برای اقدامات دندانپزشکی آنتی بیوتیکی پیشگیرانه (پروفیلاکسی) توصیه می‌گردد. HHT یک بیماری با الگوی وراثت AD و با چندین ژن شناخته شده ACVRL1، ENG (که این دو ژن با هم اکثر موارد جهش مثبت را تشکیل می‌دهند)، SMAD4 و GDF2 است. علاوه بر این، باور بر این است که حداقل دو لکوس دیگر وجود دارد که هنوز شناسایی نشده است.

ناهنجاری‌های قلبی ارثی (Inherited Cardiac Conditions)

در حدود ۴% از مرگ‌های قلبی ناگهانی در سنین ۱۶ تا ۶۴ سالگی هیچ دلیل وتوضیح مشخصی وجود ندارد؛ در انگلستان این مورد برابر با حدود ۲۰۰ مرگ در سال است که هر یک برای خانواده بسیار آسیب‌زا است. هنگامی که این حالت‌ها خانوادگی باشد و جوانان را درگیر کند، می‌تواند اضطراب و نگرانی زیادی ایجاد کند که قابل درک است. در این موارد اصطلاحات مرگ قلبی ناگهانی، بیماری ارثی قلبی (ICC) و (کمتر در حال حاضر) سندرم مرگ ناگهانی بالغین به کار گرفته می‌شوند.

آریتمی‌های ارثی (Inherited Arrhythmias)

این گروه از بیماری‌ها شامل سندرم‌های QT بلند (LQTS)، سندرم بروگادا، و تاکی‌کاردی بطنی پلی‌مورفیک کاتکول آمینرژیک (القاشده در اثر استرس) است. LQTS و سندرم بروگادا، کانالوپاتی‌های یونی سدیم و پتاسیم هستند. نقایص کانال کلسیمی ایجاد شده در بیماری‌ها شامل CPVT، سندرم تیموتی و کاردیومیوپاتی بطن راست آریتموژنیک (ARVC) می‌باشد که مورد آخر معمولاً تحت عنوان کاردیومیوپاتی‌های ارثی در نظر گرفته می‌شود. همپوشانی بین ناهنجاری‌های آریتمی و کاردیومیوپاتی در اشکال وابسته به کروموزوم X (ژن EMD) و اتوزومال دیستروفی عضلانی امری-دریفوس (ژن LMNA)، دسمینوپاتی‌ها و کاوئولینوپاتی‌ها که در همین فصل تحت عنوان دیستروفی‌های عضلانی لیمب-گریدل ذکر گردیدند، قابل مشاهده است. هنگامی که مرگ ناگهانی و بدون دلیل اتفاق می‌افتد، یافته‌های پس از مرگ و بررسی سابقه فرد فوت شده و همچنین سابقه خانوادگی در بازنگری دقیق قرار می‌گیرند. اکثر کسانی که فوت می‌کنند مردان جوان می‌باشند و مرگ ممکن است در هنگام خواب یا در زمانی که فرد فعالیتی نمی‌کند، رخ دهد. در مواردی، خصوصاً در LQTS نوع ۱، مرگ هنگام شنا کردن رخ می‌دهد. استرس‌های احساسی می‌تواند به ویژه در LQTS2 یک محرک باشد، و در مورد LQTS2 و LQTS3 احتمال بروز حملات قلبی در خواب بیشتر است. بررسی و پرسش دقیق ممکن است گویای سابقه قبلی حملات سنکوپ، تپش قلب، ناراحتی در قفسه سینه و تنگی نفس باشد و این علائم باید در خویشاوندان در معرض محرک‌های احتمالی مورد بررسی قرار گیرند. اگر فرد فوت شده یک ECG (الکتروکاردیوگرام) با اشتقاق ۱۲ لید داشته باشد، ممکن است گویای شواهد کلیدی و مهمی باشد؛ با این حال، ECG طبیعی در حدود ۳۰% موارد تایید شده LQTSها و احتمالاً در نسبت بیشتری از موارد سندرم بروگادا وجود دارد.

در LQTS، که به عنوان سندرم رومانو وارد نیز شناخته می‌شود، یافته‌های ECG تحت الشعاع - همانطور که از نام آن پیداست - یک فاصله QT بیشتر از محدوده طبیعی است و با افزایش ضربان قلب این فاصله بلند باقی می‌ماند. این بیماری‌ها بر اساس ژن درگیر طبقه بندی می‌شوند (جدول ۱۹-۳). توارث عمدتاً AD است، اما یک شکل مغلوب نادر همراه با ناشنوایی حسی-عصبی وجود دارد که به عنوان سندرم جرول و لانگ نیلسن مورد شناسایی قرار گرفته است. تغییرات الکتروکاردیوگرام ممکن است از سنین پایین مشهود باشند و در حدود ۵۰% موارد حملات قلبی تا ۱۰ سالگی و در حدود ۹۰% تا ۲۰ سالگی اتفاق می‌افتد. نخستین حمله قلبی در LQTS2 و LQTS3 دیرتر رخ می‌دهد. در صورت امکان آزمایش‌های ژنتیکی پیش‌بینی کننده، برای شناسایی افراد در معرض خطر در خانواده‌های مبتلا مفید است

و تصمیم‌گیری در مورد استفاده پروفیلاکسی (پیشگیری‌کننده) بتابلاکرها می‌تواند انجام شود. استفاده از بتابلاکرها به ویژه در LQTS1 مفید می‌باشد اما در موارد LQTS2 و LQTS3 با نسبت کمتری کارایی دارد، در واقع، ممکن است بتابلاکرها در LQTS3 مضر باشند. به طور کلی، LQTS1 و LQTS2 دلیل تقریباً یک سوم از موارد کل LQTS ها، LQTS3 مسئول ۵% تا ۱۰%، و LQTS4 تا LQTS15 مسئول کمتر از ۱% موارد می‌باشند. آزمایش مولکولی تقریباً در ۲۰% موارد منفی است. در ۵% موارد احتمالا توارث دوژنی مشاهده می‌شود که معمولاً یک فنوتیپ شدید را ایجاد می‌کند.

سندرم بروگادا که برای اولین بار در سال ۱۹۹۲ توصیف شد، مانند LQTS از توارث AD پیروی می‌کند.در این اختلال فرد به حملات قلبی با تاکی‌کاردی بطنی ایدیوپاتیک (VT) مستعد می‌شود و افزایش غیرطبیعی موج ST درلیدهای راست سینه، ممکن است با بلوک ناقص انشعاب شاخه سمت راست همراه باشد. در اعضای خانواده در معرض خطر با ECG طبیعی، می‌توان با تجویز بلاکرهای قوی کانال سدیم مانند فلسایینید، ناهنجاری‌های مشخص را معمولاً آشکار کرد. این عارضه در جنوب شرقی آسیا نسبتاً شایع است و نسبت زن: مرد برابر با ۸:۱ می‌باشد (در مردان شیوع بیشتر است). سن متوسط رخداد حملات آریتمی ۴۰ سال است، اما گاهی اوقات موارد بروز بسیار زودهنگام اتفاق می‌افتد. درمان قطعی یک دفیبریلاتور قابل کاشت می‌باشد و ورزش یک فاکتور خطر خاص به‌حساب نمی‌آید. جهش‌هایی در ژن SCN5A تقریباً در ۲۰% از بیماران مبتلا به سندرم بروگادا و همچنین برخی از موارد LQTS3 مشاهده شده‌اند (جدول ۳-۱۹).

در برخی از خانواده‌ها، هر دو آریتمی وجود دارد. در حال حاضر جهش در حداقل ۲۳ ژن که در سندرم بروگادا نقش دارند شناسایی شده‌اند، اما صرف نظر از موارد موجود در SCN5A، همه نادر هستند.

در افراد مبتلا به CPVT، همچنین به عنوان Coumel's VT شناخته می‌شود، حملات سنکوپی، اغلب در دوران کودکی یا نوجوانی، و VT ناشی از استرس مکرر و تکرارشونده، بدون فاصله QT طولانی را نشان می‌دهند. در حالت استراحت ECG طبیعی می‌باشد و قلب نیز از نظر ساختاری طبیعی است. شایع‌ترین ژن عامل بیماری در CPVT تقریباً در ۵۰% موارد، ژن RYR2 می‌باشد، و جهش‌های هتروزیگوت باعث ایجاد شکلی از این بیماری با وراثت غالب می‌شوند، همچنین جهش در ژن CALM1 به ندرت در ایجاد بیماری ایفای نقش می‌کند. هموزیگوسیتی یا هتروزیگوسیتی مرکب در جهش‌های ژن CASQ2 باعث شکل اتوزومال مغلوب بیماری CPVT می‌شود، مانند جهش در ژن TRDN که در موارد نادر ایجاد می‌شود.

کاردیومیوپاتی‌های ارثی

کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک (HCM)، که اکثر موارد آن‌ها از توارث AD تبعیت می‌کنند، از نظر ژنتیکی هتروژن می‌باشد. این گروه شامل هایپرتروفی دیواره‌ای نامتقارن، تنگی زیر آئورت هایپرتروفیک و هایپرتروفی بطنی است. به طور کلی، در هایپرتروفی دیواره‌ای مقادیر ۱۵ میلی‌متر در موارد ایزوله و ۱۳ میلی‌متر در یک خانواده‌ی مبتلا، از معیارهای تشخیصی HCM محسوب می‌شوند. ممکن است مرگ ناگهانی خصوصا در ورزشکاران جوان رخ دهد. دو مورد از شایع‌ترین ژن‌های درگیر MYH7 (۱۴q۱۱) و MYBPC3 (۱۱p۱۱) می‌باشند که به ترتیب زنجیره سنگین β-میوزین قلبی و پروتئین C متصل‌شونده به میوزین قلبی را کد می‌کنند. دستاورد قابل ملاحظه‌ی بعدی TNNT2 (۱q۳۲) و TNNI3 (۱۹q۱۳) است که به ترتیب ایزوفرم‌های "T" و "I" تروپونین قلبی را کد می‌کنند، اما ژن‌های متعدد دیگری که اکثر آنها بسیار نادر هستند نیز دخیل می‌باشند. هنگامی که HCM به طور واضح کاملاً خانوادگی باشد، نرخ تشخیص جهش توسط آزمایش‌های پانل ژنی تقریباً ۶۰% می‌باشد. به طور اختصاصی ممکن است کاردیومیوپاتی مرتبط با TNNT2، خفیف و همراه با هایپرتروفی تحت بالینی به نظر برسد، اما با این حال میزان بروز بالایی از مرگ ناگهانی وجود دارد. جهش در این ژن و برخی دیگر از ژن‌ها گاهی در کاردیومیوپاتی اتساعی، غیر فشردگی بطن چپ و آریتمی‌های ثانویه نیز نقش دارند. از نظر بالینی، هنگام ارزیابی یک خانواده، مهم است که انتقال مرد به مرد در بیماری HCM در شجره‌نامه درنظر گرفته شود، زیرا این موضوع رد کننده بیماری فابری به عنوان مسبب کاردیومیوپاتی است و به راحتی توسط سنجش بیوشیمیایی آلفا گالاکتوزیداز در مردان انجام می‌شود (جدول ۱۵-۲). درمان جایگزینی آنزیم، در دسترس است. متخصصان بالینی ماهر همچنین باید آگاه باشند که یکی از علائم سندرم نونان نیز می‌تواند HCM باشد.

کاردیومیوپاتی اتساعی (DCM) از مشخصات آن کاهش عملکرد سیستولی (انقباض قلبی) و اتساع قلبی است. علل آن عبارت است از: میوکاردیت، بیماری عروق کرونر، بیماری‌های متابولیک و توکسین‌ها. هنگامی که این موارد کنار گذاشته

جدول ۳ ۱۹ اریتمی قلبی ارثی

لوکوس آریتمی	سن شروع	محرک‌ها / سایر علائم	ژن	لوکوس
LQTS1(Romano Ward)	۹۰% تا سن ۲۰ سالگی	ورزش (شنا کردن)	KCNQ1	۱۱p۱۵
LQTS2	اوایل بزرگسالی	استرس/خواب	KCNH2	۷q۳۵
LQTS3	اوایل بزرگسالی	استرس/خواب	SCN5A	۳p۲۱
LQTS4	بزرگسالی		Ankyrin B	۴q۲۵
LQTS5	کودکی		KCNE1	۲۱q۲۲
LQTS6	بزرگسالی		KCNE2	۲۱q۲۲
LQTS7 (Andersen Tawil syndrome)	بزرگسالی	ضعف عضلانی، فلج دوره‌ای، هیپوپلازی فک پایین	KCNJ2	۱۷q۲۳
LQTS8 (Timothy syndrome)	کودکی	سین‌داکتیلی، ناتوانی یادگیری، اوتیسم	CACNA1C	۱۲p۱۳
LQTS9	کودکی		CAV3	۳p۲۵
LQTS10	هر سنی		SCN4B	۱۱q۲۳
LQTS11	کودکی		AKAP9	۷q۲۱
LQTS12	کودکی		SNTA1	۲۰q۱۱
LQTS13	بزرگسالی		KCNJ5	۱۱q۲۴
LQTS14	کودکی		CAML1	۱۴q۳۲
LQTS15	کودکی		CALM2	۲p۲۱
سندرم بروگادا	بزرگسالی		SCN5A	۳p۲۱
CPVT	کودکی/نوجوانی	استرس	RYR2	۱q۴۲
ARVC1	کودکی/نوجوانی		TGFB3	۱۴q۲۳
ARVC2	کودکی/نوجوانی		RYR2	۱q۴۲
ARVC3، 4، 6	کودکی/نوجوانی			۱۴q۱۲ ۲q۳۲ ۱۰p۱۴
ARVC5	کودکی/نوجوانی		TMEM43	۳p۲۵
ARVC7(میوپاتی میوفیبریلار)	کودکی/نوجوانی		DES	۲q۳۵
ARVC8	کودکی/نوجوانی		Desmoplakin	۶p۲۴
ARVC9	کودکی/نوجوانی		PKP2 Plakophilin 2	۱۲p۱۱
ARVC10	کودکی/نوجوانی		DSG2	
ARVC11	کودکی/نوجوانی		DSC2	
ARVC12 (Naxos disease، اتوزومال مغلوب)	کودکی		JUP— plakoglobin	۱۷q۲۱

ARVC: کاردیومیوپاتی بطن راست آریتموژنیک. CPVT: تاکیکاردی بطنی چند شکلی کاتکول آمینرژیکLQTS: سندرم QT بلند

شوند، شیوع DCM ایدیوپاتیک ۳۵ تا ۴۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ مورد است و موارد خانوادگی تقریباً ۲۵% موارد را تشکیل می‌دهند. مشابه آریتمی‌های قلبی ارثی، هتروژن از لحاظ ژنتیکی هستند اما تقریبا همیشه از توارث AD تبعیت می‌کنند. همچنین بسیار متغیر می‌باشند و در میان اعضای مبتلای یک خانواده ممکن است فردی باشد که علائم را در دوران کودکی در انتهای یک طیف نشان دهد، در حالیکه در مابقی افراد، شروع علائم قلبی تا اواخر بزرگسالی رخ نمی‌دهد. همچون HCM، بسیاری از ژن‌ها و جایگاه‌ها در DCM نقش دارند که شایع‌ترین آنها (تا ۲۰%) ژن TTN (۲q۳۱) است که تیتین را کد می‌کند، که ممکن است عامل میوپاتی پروگزیمال منتشر باشد. DCM همچنین ممکن است ناشی از جهش‌های ژن LMNA (۱q۲۲) باشد که لامین A/C را کد می‌کند که به دلیل اثرات پلیوتروپیک آن موردتوجه قرار گرفته است. به طور کلی، از آنجایی که چندین عامل غیرژنتیکی برای DCM مطرح است، نرخ تشخیص جهش توسط آزمایش‌های پانل ژنی به‌طور قابل‌توجهی کمتر از HCM است.

ARVC معمولاً به دنبال وراثت AD رخ می‌دهد و مشخصه آن آتروفی موضعی یا منتشر و جذب چربی در میوکارد بطن راست است. این بیماری می‌تواند منجر به VT و مرگ قلبی ناگهانی در جوانان، به ویژه ورزشکاران با قلب ظاهرا سالم شود. ECG نشان دهنده وارونگی موج T (invert T) در لیدهای پره کوردیال راست و طولانی شدن کمپلکس QRS است. ARVC هتروژنیتی ژنتیکی قابل توجهی را با حداقل ۱۳ ژن شناسایی شده نشان می‌دهد (جدول ۳-۱۹ را مشاهده کنید)، که یکی موارد دخیل، پلاکوگلوبین (JUP) در اتصالات منفذ دار یا نکسوس است که به فرم مغلوب نادر یافت شده است. همانند CPVT، ژن RYR2 نسبتی از موارد بیماری را به خود اختصاص می‌دهد (نوع ۲)، اگرچه ژن PKP2 به طور کلی شایع ترین مورد با تنوع جغرافیایی قابل توجهی است.

آزمایش ژنتیکی در دسترس است، اما هتروژنی ژنتیکی به این معنی است که نرخ شناسایی برای جهش‌ها تقریباً ۵۰% است. علاوه بر این، وراثت دوژنی ممکن است بخش قابل‌توجهی از موارد را به خود اختصاص دهد که برآوردها به‌طور گسترده‌ای متفاوت می‌شود. پس از تشخیص بیماری در یک مورد شاخص، شرح حال کامل خانوادگی تهیه می‌شود و جهت بررسی خویشاوندان درجه یک ECG، اکوکاردیوگرافی و MRI قلب پیشنهاد می‌شود. ممکن است لازم باشد غربالگری تا بزرگسالی ادامه یابد.

ناهنجاری‌های بافت پیوندی (Connective Tissue Disorders)

این گروه بسیار وسیع از بیماری‌ها شامل صدها دیسپلازی اسکلتی نادر در انتهای یک طیف است. به هر حال، ما بر روی موارد "اصلی" متمرکز می‌شویم که سندرم مارفان (MFS) و بیماری‌های مرتبط با آن را شامل می‌شود؛ اگرچه برای اهداف معاینات بالینی، این موارد اغلب با ICCs گروه بندی می‌شوند.

سندرم مارفان (MFS)

نخستین بیماری که توسط آنتوان برنارد مارفان، متخصص اطفال فرانسوی در سال ۱۸۹۶ توصیف گردید، احتمالاً دارای بیماری مشابه اما نادرتری بوده که اکنون به عنوان سندرم بیل یا آراکنوداکتیلی انقباضی مادرزادی شناخته می‌شود. در حیطه‌ی بالینی، برای هر بیمار قد بلند با انگشتان و اندام‌های بلند پزشکان اغلب تشخیص MFS را در نظر می‌گیرند. با این حال، واقع‌بین بودن در ارزیابی بالینی ضروری است، زیرا تعدادی از بیماری‌ها دارای علائم 'مارفانوئید' هستند و بسیاری از افراد بلند قد و لاغر کاملاً سالم و نرمال هستند. معیارهای تشخیصی دقیق که با عنوان معیارهای گنت شناخته می‌شوند، به طور کلی توسط متخصصان ژنتیک مورد استفاده قرار می‌گیرند. معیارهای بالینی در عصر مدرن در سال ۱۹۸۶ (برلین) منتشر و در سال ۱۹۹۶ به روزرسانی شدند (گنت؛ جدول ۴-۱۹)، و نسخه به روزرسانی شده در سال ۲۰۱۰ مورد بازنگری قرار گرفت (جدول ۵-۱۹).

علائم بالینی *(Clinical Features)*

MFS یک ناهنجاری در بافت پیوندی فیبری، خصوصا نقص فیبریلین نوع ۱ که یک گلیکوپروتئین کد شده توسط ژن FBN1 است، می‌باشد. در تظاهرات کلاسیک، افراد مبتلا در مقایسه با اعضای سالم خانواده، قدبلند هستند، دارای شلی مفاصل، نسبت طول به عرض بدن بیشتر از ۱،۰۵، کاهش نسبت بالاتنه به پایین‌تنه، بدشکلی قفسه سینه (شکل ۲۱-۱۹) و اسکولیوز می‌باشند. نقص بافت پیوندی باعث ایجاد نابجایی عدسی چشم (در رفتگی عدسی[1]) در نسبتی از خانواده‌ها (اما نه تمامی افراد) و مهمتر از همه، باعث اتساع آئورت صعودی می‌شود که می‌تواند منجر به پارگی آن گردد. عارضه اخیر بدیهی است که تهدیدکننده‌ی حیات است و تنها به همین دلیل باید در تشخیص آن دقت شود. اتساع آئورتی ممکن است پیشرونده باشد، اما

1- Lens subluxation

جدول ٤-١٩ معیارهای گنت برای تشخیص سندرم مارفان

تفسیر معیارهای تشخیصی

مورد شاخص (بدون داشتن سابقه‌ی خانوادگی):
معیارهای اصلی باید حداقل در دو سیستم مختلف از اندام‌ها وجود داشته باشد، علاوه بر اینکه یک سیستم اندامی سوم هم درگیر باشد
اگر یک جهش شناخته شده وجود داشته باشد، یک معیار اصلی در یک سیستم اندامی به علاوه درگیری یک سیستم اندامی ثانویه

خویشاوند یک مورد شاخص:
وجود یک معیار اصلی در سابقه خانوادگی و در خویشاوند یک معیار اصلی در یک سیستم اندامی به علاوه درگیری سیستم اندامی ثانویه

سیستم اندامی	معیارهای اصلی	معیارهای فرعی
اسکلتی (Skeletal)	چهار مورد از این موارد باید وجود داشته باشد: ۱. Pectus carinatum (سینه کبوتری) ۲. Pectus excavatum (داخل رفتگی سینه که نیازمند به جراحی است) ۳. کاهش نسبت بالاتنه به پایین‌تنه یا بازه: نسبت ارتفاع >۱٫۰۵ ۴. تحرکت بیش از حد مچ دست و انگشتان ۵. جابجایی متوسط استخوان غوزک میانی (medial malleolus) ۶. برآمدگی رادیولوژیکی استابولا	داخل رفتگی سینه تحرکت بیش از حد مفاصل انحنای کام زیاد به‌همراه تراکم دندان ویژگی‌های چهره‌ای، از جمله شکاف پلکی رو به پایین، کف پای صاف
چشمی (Ocular)	نابجایی عدسی چشم (Ectopia lentis)	قرنیه صاف (Flat cornea) افزایش طول محوری کره چشم عنبیه هیپوپلاستیک
قلبی-عروقی (Cardiovascular)	اتساع آئورت صعودی شکاف آئورت صعودی	پرولاپس دریچه میترال اتساع یا شکاف آئورت پایین رونده سینه‌ای یا شکمی در افراد زیر ۵۰ سال
ریوی (Pulmonary)	-	پنوموتوراکس خودبخودی تاول‌های راسی (Apical blebs)
پوست/بافت پیوندی (Skin/connective tissue)	اکتازی دورال لومبوساکرال (اتساع کیسه سخت شامه اطراف طناب نخاعی).	-
سابقه خانوادگی / ژنتیکی (Family history/genetics)	خویشاوندان درجه یک دارای معیارها وجود جهش FBN1 یا هاپلوتیپ پرخطر در خانواده‌ی مبتلا به سندرم مارفان	-

میزان تغییر را می‌توان با مهار β-آدرنرژیک (در صورت تحمل) و آنتاگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین II (ویژگی‌های مشابه با مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین) کاهش داد. در صورتی باید جراحی جایگزینی انجام شود که قطر آئورت به ۵۰ تا ۵۵ میلی‌متر برسد. بارداری یک عامل خطر برای زنان مبتلا به MFS با سابقه‌ی اتساع آئورت بوده و نظارت بر بیمار، بسیار حائز اهمیت می‌باشد. تشخیص MFS نیاز به ارزیابی دقیق بالینی، اندازه گیری بدن در جهت توجه به عدم تناسب، اکوکاردیوگرافی، معاینات چشمی، و در برخی موارد شک‌برانگیز، MRI کمر برای جستجوی شواهدی از اکتازی دورال کارایی دارد. برای شاخص‌های متاکارپوفالانژیال[1]، یک اندازه‌گیری رادیولوژیکی از نسبت طول استخوان‌های دست، و کام دارای قوس‌دار[2] هیچ ارزش تشخیصی در نظر گرفته نمی‌شود. در مواردی که سابقه خانوادگی هیچ کمکی نمی‌کند، زمانی که بیمار دارای حداقل دو معیار اصلی به همراه درگیری سوم در سیستم بافتی دیگر در معیارهای گنت را داشته باشد، تشخیص مثبت داده می‌شود (جدول ۴-۱۹ را مشاهده کنید)، اما سیستم ارزیابی نسبتاً متفاوتی در معیارهای گنت تجدید نظرشده پیشنهاد شده است (به جدول ۵-۱۹ مراجعه کنید).

ژنتیک

MFS از وراثت AD پیروی می‌کند و اکثر موارد در ارتباط با ژن بزرگ FBN1 بر روی کروموزوم ۱۵q۲۱، با ۶۵ اگزون

1- Metacarpophalangeal index

2- High arched palate

جدول ۵-۱۹ معیارهای گنت اصلاح شـــده برای تشخیص سندرم مارفان

برای تشخیص ســـندرم مارفان (MFS) (بدون هیچ سابقه خانوادگی):

(۱) اتســاع (دیلاتاسیون) ریشه آئورت (میزان Z ۲ ≤) به همراه نابجایی عدسی چشم

(۲) اتساع ریشه آئورت (میزان Z ۲ ≤) به همراه جهش پاتوژن FBN1

(۳) اتســاع ریشــه آئورت (میزان Z ≤ ۲) به همراه مقیاس سیستمیک ۷≤ امتیاز (زیر)

(۴) نابجایی عدسی چشــم (Ectopia lentis) به همراه جهش پاتوژن FBN1 و قطر آئورت تعیین شده

اگر سابقه خانوادگی (FH) وجود داشته باشد:

(۵) عدسی نابجا به همراه همانگونه که در بالا توصیف گردید

(۶) مقیاس سیستمیک ۷≤ پوینت به همراه سابقه خانوادگی برای سندرم مارفان

(۷) اتســاع ریشــه آئورت (میزان Z ≤ ۲ افراد بالای ۲۰ سال؛ میزان Z ≤ ۳ افراد زیر ۲۰ سال) به همراه سابقه خانوادگی برای سندرم مارفان

ویژگی مقیاس سیستمیک	امتیاز (points)
نشان مچ دست و شست	۳
نشان مچ یا شست	۱
بدریختی Pectus carinatum	۲
Pectus excavatum یــا عدم تقارن قفســه ســینه (chest asymmetry)	۱
بدریختی پشت پا (Hindfoot deformity)	۲
کف پا (pes planus) صاف	۱
پنوموتوراکس (Pneumothorax)	۲
اکتازی دورال (Dural ectasia)	۲
برآمدگی استخوان استابولی	۲
کاهش نسبت بالاتنه به پایین‌تنه و افزایش نسبت بازو به قد (و فقدان اسکولیوز شدید)	۱
اسکولیوز یا کیفوز سینه‌ای-کمری (Scoliosis or thoracolumbar kyphosis)	۱
کاهش گسترش آرنج (Reduced elbow extension)	۱
ویژگی‌های چهره‌ای (موارد باید وجود داشــته باشد): دُلیکوســفالی یا جمجــه دراز (Dolichocephaly)، انوفتالموس به مفهوم نادرســت قــرار گرفتن بخش خلفی کره چشــم به صورت فرورفتگی کره چشــم (enophthalmos)، شــکاف پلکــی رو بــه پاییــن (downslanting palpebral fissures)، هیپوپلازی اســتخوان مالار (عدم تکوین اســتخوان گونه)، پس رفتگی فک پایین (Retrognathia)	۱
خط‌های پوستی (Skin striae)	۱
نزدیک بینی > ((Myopia) ۳ دیوپتر	۱
پرولاپس دریچه میترال (تمامی انواع) (Mitral valve prolapse)	۱

کــه ۲۰۰ کیلوبایت را در برگرفته و حاوی پنج دومن مشــخص هســتند، می‌باشــند. بزرگترین دومن، که تقریباً ۷۵% از ژن را به خود اختصاص داده اســت، تقریباً ۴۶ تکرار فاکتور رشــد اپیدرمی را شامل می‌شود. در بیماران مبتلا یافتن جهش‌های پاتوژنیک در ابتدا بسیار دشوار بود، اما اکنون صدها مورد گزارش شده است. اکثر این‌ها جهش‌های بدمعنی[1] و دارای یک اثر منفی غالب[2] هســتند کــه در نتیجه کمتر از ۳۵% از مقدار مــورد انتظار فیبریلین-۱ در ماتریکس خارج ســلولی ایجاد می‌شود. همچنین جهش‌ها گاهی نیــز در فنوتیپ‌های مرتبط مانند MFS نوزادان، نابجایی عدســی چشــم خانوادگی، سندرم شرینتزن-گولدبرگ[3] و فنوتیپ MASS[4] (پرولاپــس دریچه میترال، نزدیک‌بینی، اتســاع مــرزی آئورتی، یافته‌های اسکلتی و پوست غیراختصاصی) یافت شده‌اند.

آراکنوداکتیلی انقباضی مادرزادی - سندرم بیل

آراکنوداکتیلی انقباضی مادرزادی[5] (CCA)- ســندرم بیل[6] - احتمالاً همان بیماری می‌باشــد که در ابتدا توســط Antoine Bernard Marfan در سال ۱۸۹۶ توصیف شد. بسیاری از علائم با MFS همپوشــانی دارند، اما خطر اتساع آئورت و پیامدهای فاجعه بار آن کمتر اســت. افراد، دارای انقباضات مادرزادی انگشــتان، چروکیده شــدن لاله گوش و بعضا اســکولیوز می‌باشــند. این بیمــاری به دلیل جهش فیبریلین نوع ۲ (FBN2) رخ داده اســت که سازماندهی ســاختاری مشابهی با فیبریلین-۱ دارد و بر روی کروموزوم ۵q۲۳ نقشه‌برداری شده است.

سندرم لویز-دیتز LDS: (Loeys Dietz Syndrome)

آنوریسم آئورتی خانوادگی محدود به MFS نیست و مهم‌ترین بیماری «شبه مارفان» ســندرم لویز-دیتز (LDS) می‌باشد. توارث این ناهنجاری AD اســت؛ آنوریســم‌ها می‌توانند تهاجمی باشند و قبل از اتســاع آئورت اصلی رخ دهنــد؛ بنابراین جراحی معمولاً زمانی توصیه می‌شود که اندازه سینوس والسالوا به ۴٫۵ سانتی‌متر

1- Missense
2- Dominant negative
3- Shrintzen Goldberg syndrome
4- Mitral valve prolapse, myopia, borderline aortic enlargement, nonspecific skin and skeletal findings
5- Congenital contractual arachnodactyly
6- Beal Syndrome

برسد. یافته‌های دیگر ممکن است شامل شکاف کام یا زبان کوچک دوشاخه، کرانیوسینوستوز (بسته شدن زودهنگام استخوان جمجمه)، ناتوانی یادگیری خفیف، و پیچ خوردگی سرخرگ‌ها، به همراه آنوریسم در جای دیگری از سیستم گردش خون باشد. برخی از افراد دارای علائم‌هایی هستند که با MFS همپوشانی دارند، در واقع در بسیاری از این بیماران قبل از آزمایش ژنتیکی گمان می‌رود که مبتلا به MFS باشند، اما آنها به طور کامل معیارهای تشخیصی پذیرفته شده گنت را نشان نمی‌دهند. بیماران مبتلا بیشتر مستعد ابتلا به فتق‌های ساده هستند و همچنین دارای زخم‌های آتروفیک می‌باشند که با زخم‌های مشاهده شده در سندرم اهلرز دانلوس (EDS) قابل تشخیص نمی‌باشند. با این حال، آنها نابجایی عدسی چشم را ندارند. یک ویژگی غیرمعمول که یکی از مواردی است که می‌تواند در تشخیص بالینی سودمند باشد، وجود میلیا در صورت است (شکل ۲۲-۱۹). این کیست‌های کوچک، سفید مرواریدی، پر از کراتین هستند که بسیار شبیه به «نقاط شیری» هستند که در نوزادان دیده می‌شود (که دائمی نمی‌باشند). در بیماران و خانواده‌هایی که نتیجه آزمایش FBN1 آنها منفی بود، ژن LDS از طریق روش ژن کاندید شناسایی شد. نشان داده شده است که مسیر پیام‌رسانی فاکتور رشد ترانسفورم کننده (TGF) در تکوین عروق و ناحیه جمجمه-صورت در مدل‌های موش حائز اهمیت می‌باشد، که منجر شد لویز و همکارانش ژن گیرنده فاکتور رشد ترانسفورم کننده بتا ۲ (TGF β R2) را در تعدادی از خانواده‌ها توالی‌یابی کنند. جهش‌های هتروزیگوت در اکثر آن‌ها و در سایر موارد، جهش‌های بدمعنی در ژن مشابه (TGFBR1) شناسایی شد.

بیماری آنوریسم آئورت سینه‌ای خانوادگی FTAAD (Familial Thoracic Aortic Aneurysm Disease)

معمولاً از متخصصین ژنتیک بالینی درخواست می‌شود تا بیماران مبتلا به اتساع ریشه آئورت، آنوریسم یا پارگی را برای علائم مربوط به MFS مورد بررسی قرار دهند، به ویژه اگر افراد نسبتاً جوان باشند. تقریباً ۲۰% از افراد مبتلا به بیماری آنوریسم آئورت سینه‌ای (TAAD) دارای یک خویشاوند درجه یک مبتلا و گاهی اوقات چندین خویشاوند مبتلا می‌باشند. تقریباً در ۵% از موارد TAAD، یک یافته همراه وجود دریچه آئورت دو شاخه (BAV) می‌باشد؛ BAV در جمعیت عمومی تا حدود ۱% شایع می‌باشد که اغلب به خودی خود زمینه خانوادگی دارد و تقریباً ۲۰% افرادی که نیاز به جراحی دارند، سابقه خانوادگی مثبت دارند. به طور کلی، تقریباً یک چهارم از تمامی موارد بیماری آنوریسم آئورت سینه‌ای خانوادگی (FTAAD) در اثر جهش‌هایی در ژن‌های شناخته شده ایجاد می‌شوند، و در عصر توالی‌یابی نسل جدید، پیشرفت‌های منظم و پیوسته‌ای در یافتن موارد بیشتر در حال انجام است. اشاره به این نکته حائز اهمیت است که آنوریسم آئورت شکمی تقریباً همیشه توسط ترکیبی از عوامل دیگر مانند سن، سیگار کشیدن، فشار خون بالا و آترواسکروز ایجاد می‌شود، اگرچه در افراد جوان‌تر احتمال ابتلا به سندرم اهلرز دانلوس نوع ۴ عروقی (vEDS—type IV) باید در نظر گرفته شود. با این حال، موارد مشترک در همه بیماران، تحلیل و تخریب فیبرهای الاستیک و فقدان سلول‌های عضلانی صاف است که به آن (نکروز میانه یا آسیبهایی در بخش میانی آئورت) می‌گویند. سن شروع FTAAD بسیار متغیر است و ممکن است تا زمانی که یک رویداد ناگهانی فاجعه بار نظیر پارگی رخ ندهد، بدون علامت باقی بماند. بنابراین، در صورت مشکوک بودن، غربالگری منظم خویشاوندان درجه یک به وسیله‌ی اکوکاردیوگرافی، MRI یا اسکن توموگرافی کامپیوتری توصیه می‌شود و ممکن است تصمیم‌گیری در مورد زمان جراحی جایگزینی ریشه آئورت لازم باشد. پس از رد تشخیص (سندرم مارفان) MFS، (آراکنوداکتیلی انقباضی مادرزادی) CCA، (سندرم لوئیز دایتز) LDS و (اهلرز دانلوس نوع عروقی) EDS-IV، آزمایش ژنتیکی در FTAAD در حال حاضر چندان سودمند نمی‌باشد، اما انتظار می‌رود که پیشرفت‌هایی داشته باشد. گاهی جهش‌هایی در ژن ACTA2 در FTAAD مرتبط با BAV دیده می‌شود و همچنین گزارش‌هایی از دخیل بودن ژن NOTCH1 در این مورد مطرح است. جهش ژن MYH11 که پروتئین زنجیره سنگین میوزین عضله صاف را کد می‌کند، گاهی مشاهده می‌شود، و این حائز اهمیت است زیرا لوکوس آن، ۱۶p۱۳,۱۱ است و ریزحذف‌های مؤثر بر این ناحیه با افزایش میزان خطر اتساع آئورت مرتبط هستند. جهش در ژن SMAD3 منجر به ایجاد شکل سندرمی FTAAD می‌گردد که مشابه LDS، سندرم لوئیز دیتز نوع ۳، شامل استئوآرتریت زودهنگام، به ویژه در زانوها، نخاع و پایه شست است.

سندرم اهلرز دانلوس (EDS Ehlers Danlos Syndrome)

EDS خانواده‌ای از بیماری‌های بافت پیوندی می‌باشد که به طور معمول با علامت سه گانه تحرک بیش از حد مفاصل، کشیدگی بیش از حد پوست و بهبود غیر عادی و با تاخیر زخم مشخص می‌گردد. هنگامی که تمامی جوانب این سه علامت تظاهر یابند، بیمار معمولاً دارای EDS- نوع کلاسیک (cEDS)

اســت، اما طیف وســیعی از اختلالات ژنتیکی متمایز در خانواده EDS در نظر گرفته می‌شــوند (جدول ۶-۱۹). کشیدگی بیش از حد پوســت در شــکل ۲۱-۱، بیش تحرکی مفاصل (مچ دست) در شــکل ۲۱-۱۹ B، و علائم پوســتی در شکل ۲۳-۱۹ نشان داده شده اســت؛ به ویژه در نوع کلاســیک (ولی معمولاً نه در نوع مفاصل بســیار متحرک) شُلی پوست، اسکارهای غیرطبیعی، و اســفروئیدهای زیر جلدی، که شــامل توده‌های چربی فیبری کلســیفیه است، ممکن است دیده شــوند. در اینجا نمی‌توانیم به طیف وسیعی از علائم بالینی و عوارضی که ممکن است در نتیجه این اختلالات مختلف شکنندگی /شُلی بافتی رخ بدهد، بپردازیم. با این حال، توجه به موارد زیر مهم است:

- ســستی مفاصل در جمعیت کلی شایع اســت و شاید ۱۰% از بزرگسالان و یک سوم کودکان را تحت تاثیر قرار دهد، اما تنها زمانی که همراه با علائم یا ســایر مشکلات نباشد، به عنوان "سندرم خوشخیم تحرک بیش از حد مفاصل" تلقی می‌گردد.
- تحرک بیش از حد مفاصل با استفاده از مقیاس بیتون (جدول ۷-۱۹) ارزیابی می‌شود؛ نشان داده شده است که قابل تکرار و قابل اعتماد است، اگرچه شامل همه مفاصل (به عنوان مثال، شانه‌ها، مچ پا) نمی‌شود.
- در معاینات بالینــی، EDS دارای تحرک بیش از حد مفاصل (hEDS، که در گذشــته EDS III نامیده می‌شد، و همچنین به عنوان «ســندرم تحرک بیش از حد مفاصل» نیز شناخته می‌شود) شــایع‌ترین حالت است که با آن مواجه می‌شویم، و سایر موارد EDS نسبتاً نادر می‌باشند.

مدیریــت این گروه از بیماری‌ها چندان آســان نیســت و پزشکان باید پیرامون موارد ذیل آگاهی داشته باشند:

- در مواردی که تاخیر در بهبودی و اســکار آتروفیک، بخشی از این اختلال باشــد (بعنوان مثال EDS کلاسیک) اقدامات بیشتری برای اطمینان از بهبود زخم پس از آسیب یا جراحی، به عبارت دیگــر بخیه‌هایی که برای مدت طولانی‌تری باقی می‌مانند، لازم است.
- hEDS با درجات متغیر معمــولاً با دردهای مزمن فراگیر که بر سیســتم اسکلتی-عضلانی تأثیر می‌گذارد، خستگی مزمن و طیفــی از اختلالات عملکردی سیســتم عصبی خودمختار مانند ســندرم تاکی کاردی وضعی، سندرم ریفلاکس و روده تحریک‌پذیر و ضعف کنترل دما (دیســترمی) همراه اســت؛ علاوه بر این، بی‌حســی موضعی در اقدامات دندانپزشــکی و مدیریــت درد در زایمــان اغلب فقط تا حدی موثر اســت.

شــکل ۲۱-۱۹ (A) نوجوانی مبتلا به سندرم مارفان که دست و پاهای بلند نامتناســب (آراکنوداکتیلی) و نمونه‌ای بســیار شــدید از بدشکلی اســتخوان قفسه سینه را نشــان می‌دهد. او همچنین دارای یک اتساع ریشه آئورت است. (B) تحرک بیش از حد مفصل در مچ دست یک زن مبتلا به ســندرم مارفان. این حالت ممکن است در سایر ناهنجاری‌های شل شدگی مفاصل نظیر سندرم اهلرز دانلوس نیز دیده شود.

متأســفانه، این جوانــب بیماری در اصطلاحات تشــخیصی استفاده شده منعکس نمی‌شوند.

- EDS عروقی (vEDS، که قبلا به عنوان EDS نوع IV شناخته می‌شد) به دلیل پارگی شریان اصلی یا اندامی، خطرات تهدید کننده حیات را به همراه دارد، و باید مدیریت جراحی بسیار به دقت ارزیابی گردد.

شکل ۲۲-۱۹: سندرم لویز-دیتز (LDS). مجموعه‌ای از نقاط سفیدرنگ برجسته دائمی که در زیر پلک راست دیده می‌شوند. این موارد اغلب در LDS رخ می‌دهند و می‌توانند در تشخیص بالینی به‌همراه سایر ویژگی‌ها کارایی داشته باشد.

سودوزانتوما الاستیکوم (PXE)

PXE یک اختلال اختصاصی بافت پیوندی می‌باشد و عمدتاً بر بافت الاستیک تأثیرگذار است، که می‌تواند به طرق مختلف وجود داشته باشد زیرا تظاهرات بیماری در پوست، چشم‌ها و سیستم‌های قلبی-عروقی و گوارشی پدیدار می‌شوند. در بیشتر مواقع، مجموعه‌ای از پاپول‌ها، ضایعات شبیه زانتوما، در گردن و نواحی آرنج ایجاد می‌شوند (شکل ۲۴-۱۹ A)، و رگه‌های آنژیوئیدی ممکن است در معاینات معمولی شبکیه مورد مشاهده قرار گیرند (شکل ۲۴-۱۹ B). معمولاً این بیماری در بزرگسالی تشخیص داده می‌شود و امید به زندگی احتمالاً کاهش نمی‌یابد، اگرچه بیماران ممکن است از دردهای متناوب گرفتگی عضلانی یا آنژین، خونریزی سیستم گوارشی و گاهی از دست دادن بینایی ناشی از مشکلات ثانویه شبکیه مانند خونریزی و زخم رنج ببرند. بیوپسی پوست کلسیفیکاسیون فیبرهای الاستیکی قطعه شده را نشان می‌دهد. این بیماری از توارث AR پیروی می‌کند، و تنها یک ژن موسوم به ABCC6 (۱۶p۱۳,۱) با آن مرتبط است، که یک پروتئین کاست متصل شونده به ATP را کد می‌کند.

ناهنجاری‌های کلیوی (Renal Disorders)

کلیه اغلب درگیر بیماری‌های ژنتیکی و وراثتی، چه در سطح ساختاری، فراساختاری، یا متابولیکی است. آزمایشات ابتدایی عملکرد کلیه به طور معمول در پزشکی اطفال و بزرگسالان صورت می‌گیرد و همچنین معمولاً سطح آستانه پایینی برای انجام مطالعات تصویربرداری وجود دارد (در ابتدا اولتراسونوگرافی). بنابراین، درگیری کلیوی باید در تقریباً تمامی وضعیت‌ها به هنگام تشخیص یک سندرم غیرمعمول مورد ملاحظه قرار گرفته و برعکس، تشخیص یک سندرم اصلی به همراه تظاهرات اولیه کلیوی باید در نظر گرفته شود.

سندرم‌های دیسمورفیک و درگیری کلیه (Dysmorphic Syndromes and Renal Involvement)

تمامی واریته‌های آنومالی ساختاری ممکن است در طیف وسیعی از بیماری‌ها رخ دهند. آژنزی کلیه ممکن است بخشی از سندرم‌های صورت - چشم- نایژک (شکل ۹-۲۳)، حذف ۲۲q۱۱,۲ دی‌جورج، گلدنهار (همچنین با عنوان طیف چشم-گوش-ستون مهره‌ها شناخته می‌شود، جدول ۹-۵ را ببینید)، و سندرم‌های کالمن، و همچنین امبریوپاتی دیابتی باشد. کلیه‌های نابجا یا متعدد در سندرم‌های بالر-گرولد، فلوتینگ-هاربر، پیترز پلاس، شینزل-گیدن و چارج گزارش شده است. کیست‌های چندگانه سندرومی و یا دیسپلازی‌ها جزئی از ویژگی‌های TSC، بیماری وُن هیپل لینداو (به جدول ۱۴-۴، مراجعه کنید)، و کیست‌های کلیوی و دیابت (RCAD) بشمار می‌روند. از میان بیماری‌های نادرتر همراه با کیست، که نباید فراموش گردند می‌توان به آلاجیل، کافمن مک یوزیک، مکل، سیمسون گلابی بهمل (SGB) و بک ویت ویدمن (BWS) و همچنین سیلیوپاتی‌های گوناگون مانند باردت بیدل، ژئون و سندرم‌های پلی داکتیلی دنده کوتاه، و ناهنجاری‌های متابولیکی از جمله سندرم زلوگر و اسیدوری گلوتاریک نوع II اشاره کرد. کلیه‌های بزرگ ممکن است بخشی از سندرم‌های SGB، BWS، پرلمن و پروتئوس، و همچنین تعدادی از اختلالات متابولیکی مانند گالاکتوزیالیدوزیز، اسیدوری گلوتاریک نوع II و بیماری ذخیره گلیکوژن نوع ۱ باشند.

با این حال، درک کردن تنوع و همپوشانی بالایی که در این تظاهرات کلیوی در بیماری‌های مختلف وجود دارد، از اهمیت زیادی برخوردار است. هر ترکیبی از آنومالی‌های ساختاری، کیست‌های متعدد یا دیسپلازی و کلیه‌های نابجا، به‌عنوان مثال، در سندرم‌های کلیه-گوش-نایژک (به جدول ۵-۹ مراجعه کنید)، پالیستر-هال، دهانی- انگشتی- چهره‌ای، تُونز براکس، و سندرم‌های RCAD همانند همراهی‌های ناهنجاری‌های مهره‌ای، مقعدی، نای-مری، رادیال و کلیوی (VATER)، نقایص مهره‌ای، آترزی مقعد، نقص‌های قلبی، مجرای نای-مری، ناهنجاری‌های کلیوی و ناهنجاری‌های اندامی (VACTERL)

جدول ٦-١٩ طبقه بندی بین المللی سندرم اهلرز دانلوس در سال ۲۰۱۷

نوع بیماری (با برخی از ویژگی‌های کلیدی)	نام اختصاری	الگوی توارث	ژن‌ها	در گذشته شناخته شده بعنوان:
کلاسیک (Classical) -کشیدگی بیش از حد پوست - اسکار (زخم)های آتروفیک - تحرک بیش از حد مفاصل	cEDS	AD	COL5A1، COL5A2- (>%90) COL1A1; c.934C>T - (نادر)	(نـــوع I و نوع دوم وقتی خفیف‌تر است)
شبه کلاسیک (Classical-like)	clEDS	AR	TNXB	
دریچه‌ای-قلبی (Cardiac valvular)	cvEDS	AR	COL1A2 (دو آللی)	
عروقی (Vascular) - پوست نازک و شفاف - شکنندگی یا پارگی شریانی/روده‌ای/رحمی - کبودی گسترده - علائم چهره‌ای مشخص (اکروجریک پیری زورس acrogeric)	vEDS	AD	COL3A1- COL1A1; c.934C>T;- c.1720C>T; c.3227C>T- (نادر)	نوع IV
تحرک بیش از حد (Hypermobile) - پوست صاف و مخملی (کشیدگی بیش از حد +/-) - تحرک بیش از حد مفاصل (نابجایی/دررفتگی مکرر +/-) -مجموعه علائم وسیع‌تر/ دیس آتونومی (wider symptom complex/dysautonomia)	hEDS	AD	n/k	نوع III
آرتروشالازیز (Arthrochalasia) - تحرک بیش از حد مفاصل (نابجایی/دررفتگی مکرر +/-) - دررفتگی مادرزادی دو طرفه لگن (Congenital bilateral hip dislocation)	aEDS	AD	COL1A1, COL1A2	نوع VII
درماتوپاراکسیز (Dermatosparaxis) -شکنندگی شدید پوست -پوست آویزان و افتاده	dEDS	AR	ADAMTS2	
کیفواسکولیوتیک (Kyphoscoliotic) - اسکولیوز مادرزادی و پیشرونده - شکنندگی صلبیه (Scleral)، پارگی کره چشم - تحرک بیش از حد مفاصل -هیپوتونی (Hypotonia)	kEDS	AR	PLOD1، FKBP14	نوع VI
سندرم قرنیه شکننده (Brittle Cornea syndrome)	BCS	AR	ZNF469، PRDM5	
اسپوندیل دیسپلاستیک (Spondylo dysplastic)	spEDS	AR	B4GALT7، B3GALT6، SLC39A13	
انقباضی-عضلانی (Musculo contractural)	mcEDS	AR	CHST14، DSE	
میوپاتی (Myopathic)	mEDS	AD/AR	COL12A1	
پریودنتال (Periodontal)	pEDS	AD	C1R، C1S	نوع VIII

شکل ۲۳-۱۹، سندرم اهلرز دانلوس (A) پوست شل بر روی مفصل زانو (B) اسکارهای نازک، پهن و آتروفیک، نیز بر روی مفصل زانو (C) اسفروئیدهای زیر پوستی در قسمت میانی پاشنه‌ی این بیمار.

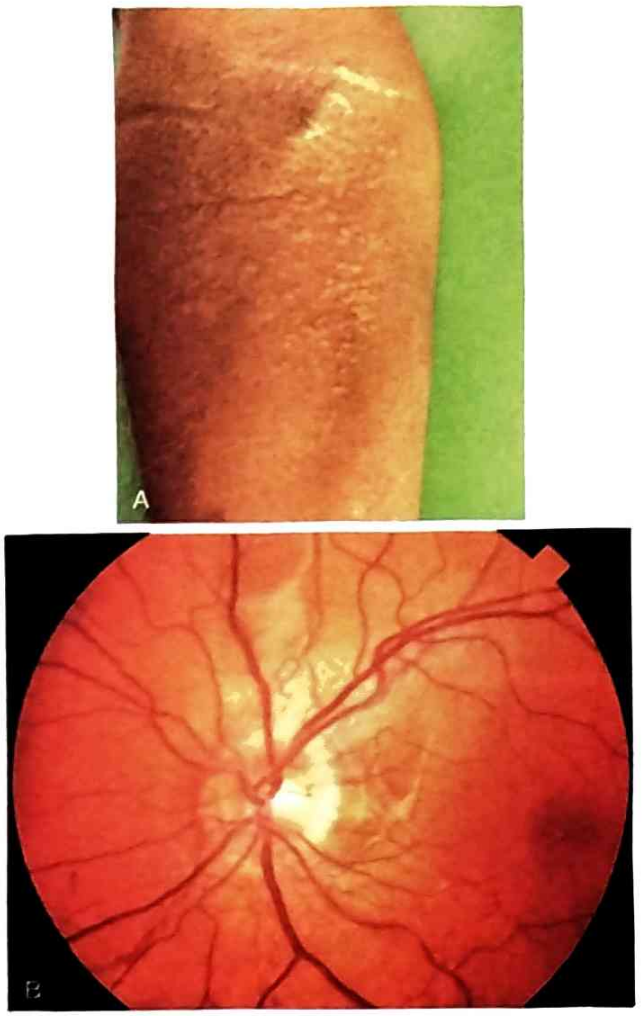
جدول ۷-۱۹ مقیاس بیتون برای ارزیابی تحرک بیش از حد مفاصل

ویژگی / بازه‌ی حرکت	منفی	یک طرفه	دوطرفه
خمیدگی به‌پشت غیرفعال پنجمین انگشت > ۹۰درجه degrees ۹۰< Passive dorsiflexion of fifth finger	۰	۱	۲
خم شدن غیرفعال انگشت‌های شست به سمت بازو Passive flexion of thumbs to the forearm	۰	۱	۲
کشش بیش از حد آرنج > ۱۹۰درجه degrees ۱۹۰< Hyperextension of elbows	۰	۱	۲
کشش بیش از حد زانو > ۱۹۰ درجه degrees ۱۹۰< Hyperextension of knees	۰	۱	۲
خمیدگی تنه، کشش کامل زانوها، تکیه کف دست‌ها روی زمین	۰	۱	

و آپـــلازی مجرای مولر، آپلازی کلیه و دیســـپلازی ســـومیت سرویکوتوراســـیک (MURCS) ممکن اســـت وجود داشته باشد. بدین ترتیب، به اســـتثنای چند مـــورد، به عنوان یک قاعده کلی، اختصاصیت یا حساســـیت کمی در این ناهنجاری‌های ساختاری وجود دارد و یافته‌هـــای حاصل از تصویربـــرداری کلیوی، خواه توسط اولترســـونوگرافی یا MRI، می‌تواند برای رادیولوژیست‌ها چالش‌برانگیز باشد. با این حال، برای مثال آنژیولیپوماها در TSC و همچنین کیســـت‌های متعدد در بیماری کلیه پلی‌کیســـتیک با الگـــوی وراثـــت (AD ADPKD) معمولاً قابل تمییز می‌باشـــند (به شـــکل ۱۱-۴ مراجعه کنید). همچنیـــن امکان تمییز بیماری کیستیک از یک ناهنجاری که تحت عنوان دیسپلازی کیستیک کلیوی شناخته می‌شـــود، وجود دارد، که در بیشتر موارد احتمالاً این بیماری پیامد رویدادهای پارگی در تکوین اولیه است، هر چند که گاهاً خانواده‌هایی توصیف می‌شوند که توارث اتوزومال غالب را نشان می‌دهند.

بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزومال غالب

ADPKD یک ناهنجاری تک ژنی شـــایع است که احتمالاً حداقل ۱ نفر از هر ۱۰۰۰ نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد و به دلیل اینکه در میانســـالی (۵۰% تا ۶۰ سالگی) به بیماری کلیوی‌حاد و مرحله نهایی (ESRD) می‌انجامد، به بخش خدمات دیالیز و پیوند کلیه بار قابل توجهـــی را تحمیل می‌کند. ویژگی کلیدی بیماری رشد و بزرگ شدن پیشرونده کیست‌های کلیوی دو طرفه می‌باشد (شکل ۲۵-۱۹) که حداقل در ۹۰% از مبتلایان تا سن ۲۰ سالگی با اولتراســـوند قابل تشخیص است. فشار خون بالا و پیشرفت به ESRD بسیار متغیر بوده و در حقیقت ممکن است در تمامی افراد مبتلا هیچ وقـــت رخ ندهد. این بیمـــاری همچنین یک اختلال چند سیســـتمی به همراه کیســـت‌های کبد و پانکراس، آنوریسم شریانی داخل جمجمه‌ای و گاهی اوقات پرولاپس دریچه میترال و اتساع ریشه آئورت است. خطر قابل توجهی برای خونریزی زیر لایـــه عنکبوتیه وجود دارد که اهمیت درمان موثر فشـــار خون را برجســـته می‌کند. دو ژن PKD1 (۱۶p۱۳,۳) و PKD2 (۴q۲۲,۱) در ارتباط با ADPKD می‌باشـــند. ژن PKD1 جهش‌یافته مسئول تقریباً ۸۵% موارد اســـت و به طور کلی، با بیماری شدیدتر همراه اســـت و احتمال ایجاد بیماری ESRD نســـبت به PKD2 بیشتر اســـت. در بررســـی و معاینات بالینی، آزمایش ژنتیکی به ندرت انجام می‌گیرد، اگرچه با در دسترس بودن توالی یابی نسل بعدی افزایش می‌یابد، که تا حدی به این دلیل است که جهش‌ها برای

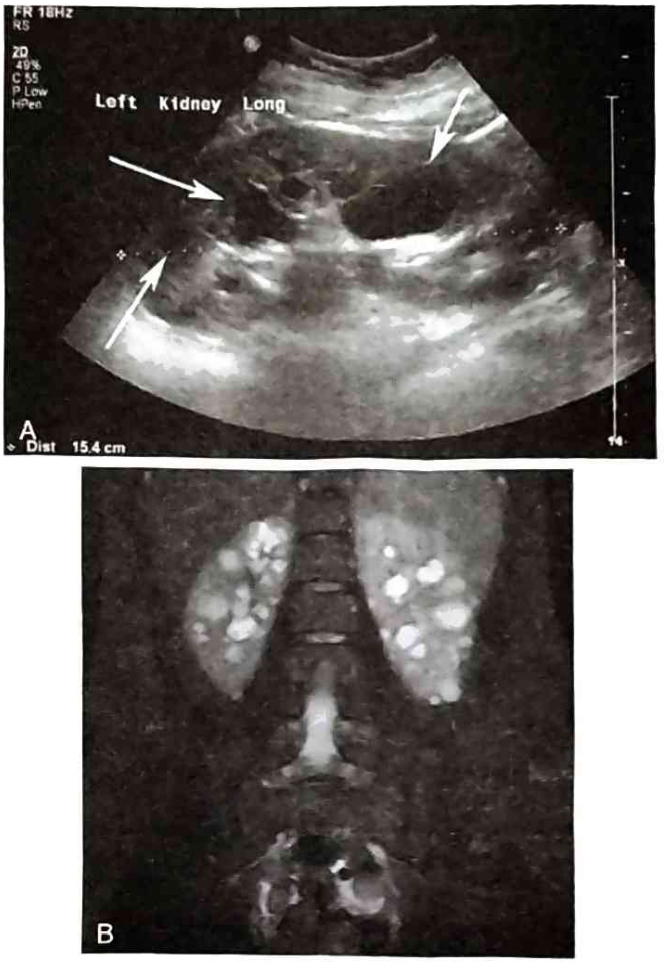


شـــکل ۲۴-۱۹، سودوزانتوما الاســـتیکوم. (A) ضایعات شبیه زانتوم در نواحی آرنج و گردن. (B) رگه‌های آنژیوئیدی در فوندوس شـــبکیه دیده می‌شوند.

خانواده‌ها 'شـــخصی' و منحصر به فرد هســـتند، اما عمدتاً بدین ســـبب می‌باشد که اولتراسوند معمولاً یک روش تشخیصی مؤثر، به‌ویژه در موارد ســـابقه خانوادگی می‌باشد. PKD1 در ۱۶p۱۳,۳ بســـیار نزدیک به ژن TSC2 (ژن توبر اسکلروزیس) است و یک حذف ژنی مجاور که هر دو ژن را شامل می‌شود به ایجاد TSC به همراه کلیه‌های پلی کیســـتیک شدید می‌انجامد که گاهی اوقات در رحم (در جنین) قابل تشخیص می‌باشد.

بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزومال مغلوب

همانگونـــه که قابل پیش‌بینی اســـت، بیمـــاری کلیه پلی کیســـتیک اتوزومال مغلوب (ARPKD) بسیار نادرتر از ADPKD و همچنین بسیار شدیدتر اســـت. ممکن است در دوران بارداری با الیگوهیدرامنیوز بروز کند، که خطر قابل توجهی از هیپوپلازی ریوی و مشـــکلات تنفســـی پـــس از تولد را به دنبـــال دارد، اما



شکل ۲۵-۱۹: بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزومال غالب (ADPKD). (A) اولتراسوند از کلیه چپ بزرگ شده در یک کودک، که کیست‌های ساده‌ی چندگانه (پیکان) را با اندازه‌های مختلف نشان می‌دهد. (B) در همان بیمار، یک تصویر اکو شیب T2 کورونال که کیست‌های کلیوی متعدد را در هر دو کلیه نشان می‌دهد. (coronal T2 gradient echo image)

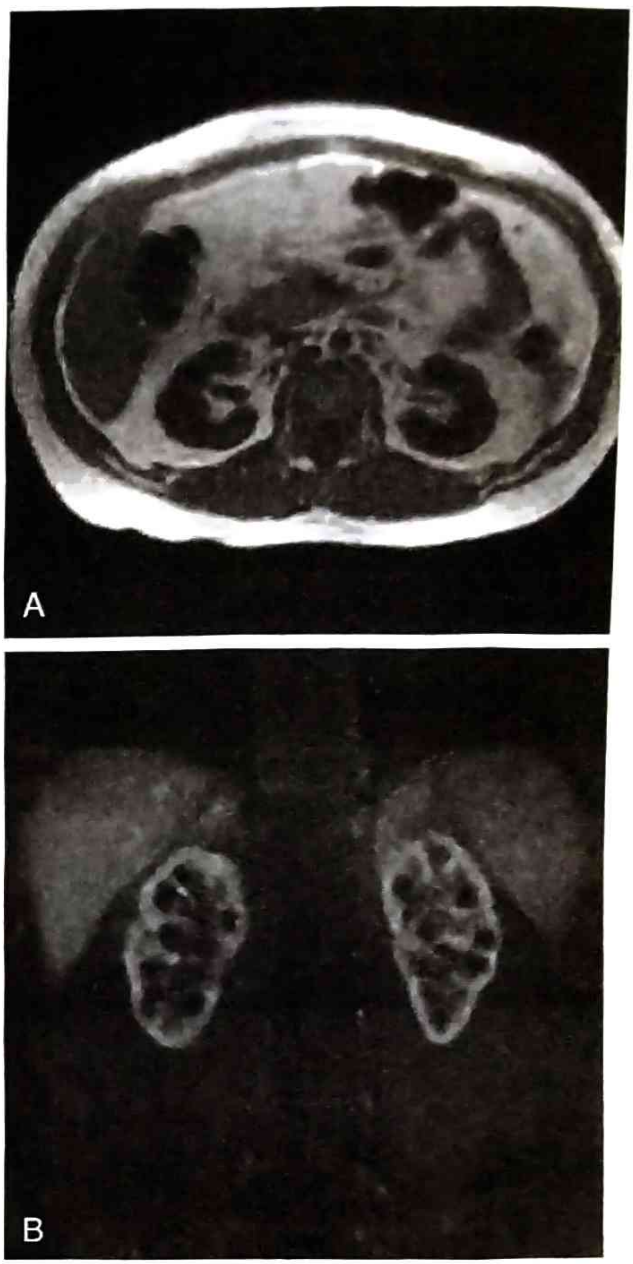
تشخیص دوران نوزادی برای اکثر کودکان انجام می‌شود. مرگ و میر در سال اول زندگی تا یک سوم است، اما میزان بقا برای کسانی که به سال دوم زندگی می‌رسند بسیار بهتر می‌باشد. ESRD تقریباً ۵۰% از کودکان را در دهه اول زندگی تحت تأثیر قرار می‌دهد. صرف نظر از جنبه بیماری کلیوی، بیماری کبدی-صفراوی نیز بسیار شایع است که باعث ایجاد هپاتواسپلنومگالی و در نهایت فشار خون بالای پیشرونده سیاهرگ باب ناشی از فیبروز پری پورتال (بافت‌های اطراف سیاهرگ باب) می‌شود. این مشکلات طولانی مدت آشکارتر می‌شوند زیرا بیماری کلیوی به‌طور مؤثرتری مدیریت می‌شود (به عنوان مثال، پیوند، در افرادی که زنده می‌مانند). کلیه‌ها معمولاً بسیار بزرگ می‌شوند به طوری که اولتراسونوگرافی بسیار حساس است. همچنین با افزایش اکوژنیسیتی و تمایز ضعیف کورتیکومدولاری بسیار اختصاصی است. این یافته‌ها همراه با شواهدی مبنی بر درگیری کبد-صفرا، جزء معیارهای تشخیصی میباشند. تا همین اواخر فقط یک ژن PKHD1 (۶p۲۱) برای ARPKD شناخته شده است. به نظر می‌رسد با مطالعات اخیر ژن دوم را، DZIP1L، شناسایی کرده‌اند. هنگامی که معیارهای کلاسیک مشاهده می‌شوند، آزمایش ژنتیک مولکولی برای تشخیص ضروری نیست، اما ممکن است در موارد خفیف که در تشخیص بیماری شک وجود دارد مفید باشد، و برای والدینی که درخواست تشخیص قبل از تولد دارند ضروری است.

نفرونوفتیزیس و بیماری کلیه کیستیک مدولاری

نفرونوفتیزیس (NPHP) نوع ۱ که شایع‌ترین علت ژنتیکی نارسایی کلیوی در دوران کودکی است، یک بیماری با سن شروع زودهنگام بوده که از توارث AR پیروی می‌کند. توسط جهش‌هایی در ژن NPHP1 (۲q۱۳) ایجاد می‌شود و با فیبروز و تشکیل کیست در محل اتصالات مدولاری یا کورتیکومدولاری مشخص می‌گردد (شکل ۲۶-۱۹). با این حال، در حقیقت تعداد زیادی لوکوس برای اختلالات دارای NPHP شناخته شده است. هنگامی که این بیماری به همراه رتینیت پیگمانتوزا رخ دهد، سندرم سنیور-لوکن، اگر همراه با هیپوپلازی ورمیس مخچه‌ای باشد، سندرم ژوبرت (به جدول ۹-۶ مراجعه کنید)، و با انسفالوسل و پلی داکتیلی همراه باشد سندرم مکل گروبر را توصیف می‌کند. از آنجایی که بیشتر پروتئین‌های تغییر یافته توسط ژن‌های مختلف، در مژه‌ها قرار می‌گیرند، این اختلالات به درستی، به عنوان سیلیوپاتی‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. زمانی تصور می‌شد که بیماری کلیه کیستیک مدولاری (MCKD) با سن بروز در بزرگسالی، شکل بروز دیرهنگام همان بیماری است که اکنون به نام NPHP می‌شناسیم، هرچند با وجود ویژگی‌های همپوشان در اولتراسوند کلیوی، این یک بیماری با ماهیتی جداگانه است که توسط جهش‌هایی در ژن MUC1 (۱q۲۲) ایجاد می‌شود. این بیماری می‌تواند به فشار خون بالا، هایپراوریمی و نقرص منجر شود و ESRD ممکن است در حدود سن ۶۰ سالگی به طور ناگهانی بروز کند.

سندرم آلپورت (AS)

سندرم آلپورت به سبب ناهنجاری‌های موجود در کلاژن نوع چهار، یک نفروپاتی غشای پایه‌ای نازک است و بیوپسی کلیوی توسط میکروسکوپ الکترونی برای تشخیص علائم در سطح فراساختاری مورد نیاز است. بیماری کلیوی پیشرونده است



شکل ۲۶-۱۹: نفرونوفتیزیس و بیماری کلیه کیستیک مدولاری. توموگرافی رزونانس مغناطیسی (MRI) کلیه‌ها در بیمار مبتلا به نفرونوفتیزیس نوع ۱ که کیست‌های متعدد را در محل اتصال کورتیکومدولاری نشان می‌دهد. (A) نمای محوری؛ (B) نمای کورونال. (From Geary DF, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology. 1st ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.)

که با خونریزی‌های میکروسکوپی شروع می‌شود و به دنبال آن پروتئینوری، تخریب عملکرد کلیه‌ها و ESRD رخ می‌دهد. SNHL یا ناشنوایی صداهای بلند پیشرونده نیز رخ می‌دهد که معمولاً تا اواخر کودکی یا اوایل بزرگسالی فاقد علامت است. شاخص‌های تشخیصی در چشم شامل لنتیکونوس قدامی (زائده حلقوی روی قسمت جلویی عدسی چشم)، همچنین ماکولوپاتی (لکه‌هایی روی ماکولای شبکیه) و تغییرات قرنیه، مشهود است. کلاژن نوع چهار (IV) شامل شش زنجیره مختلف است که هر کدام توسط ژن مخصوص به خود کد می‌شود. در AS ناهنجاری سه مورد COL4A4، COL4A3 و COL4A5 گزارش شده است. از میان این‌ها COL4A5، که مسئول تقریباً ۸۰% از موارد AS می‌باشد، وابسته به کروموزوم X (XLAS) است؛ دو مورد دیگر تقریباً به طور مساوی (لکوس هر دو بر روی کروموزوم ۲ می‌باشد) تقسیم می‌شود. XLAS یک ناهنجاری جدی است زیرا همه مردان مبتلا تقریباً ۹۰% تا سن ۴۰ سالگی، در نهایت به ESRD و تقریباً ۹۰% به SNHL مبتلا می‌شوند. ویژگی مشخصه در مراحل اولیه بیماری، هماچوری میکروسکوپی پایدار است. زنان 'ناقل' نیز به طور قابل توجهی در معرض خطر هستند، زیرا بیش از ۹۰% میکروهماچوری را نشان می‌دهند و تقریباً یک سوم‌شان در سن ۶۰ سالگی به ESRD مبتلا می‌شوند. غربالگری افراد در معرض خطر، با آزمایش ادرار، باید از اواسط دوران کودکی شروع شود. الگوی توارث AR در ۲۰% موارد ابتلا به AS ناشی از ژن‌های جهش‌یافته COL4A3 یا COL4A4، تقریباً سه برابر توارث AD است، عارضه‌ی حاصل از توارث AD، خفیف‌تر بوده و دوره‌ی پیشروی آن آهسته‌تر است. با این حال، گیج کننده است که تقریباً ۵۰% از ناقلان ARAS میکروهماچوری را نشان خواهند داد، بنابراین این آزمایش در راستای تلاش برای معین کردن الگوی توارث، بی‌فایده است.

ناهنجاری‌های توبولار کلیوی

این ناهنجاری‌ها دربردارنده‌ی طیف وسیعی از بیماری‌هایی است که تمامی جوانب عناصر معدنی، یون‌ها،آب و تعادل اسید-باز، که برای عملکرد کلیه‌ها ضروری می‌باشند را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در واقع، از طریق درک آنها اطلاعات زیادی در مورد فیزیولوژی طبیعی کلیه به دست آمده است. به طور مجزا، این ناهنجاری‌های مختلف نادر هستند، اما آگاهی از آنها مهم است زیرا بسیاری از آنها را می‌توان به طور رضایت بخشی مدیریت کرد. دارا بودن اطلاعات پایه‌ای در مورد فراساختار طبیعی کلیه ضروری است (از گلومرول تا توبول پروگزیمال، لوپ هنله، تا توبول دیستال و در نهایت مجرای جمع کننده). برای یک گروه از ناهنجاری‌ها به خصوص آنهایی که با هومئوستازی نمک در ارتباطند، یک تعامل حیاتی با سیستم غدد درون ریز، یعنی غده فوق کلیوی وجود دارد، و این‌ها اکثر موارد علل تک ژنی فشار خون بالا را در بر می‌گیرند. بیماری‌های از دست دهنده‌ی نمک متمایز هستند. ناهنجاری‌های تعادل آب در بدن، نقص در بازجذب، به عنوان دیابت بی مزه

نفروژنیک شناخته می‌شـــوند که ۹۰٪ موارد به شکل XL هستند. کلیه‌ها قادر به پاسخگویی به وازوپرسین نیست، که منجر به پلی اوری، پلی دیپسی، نارسایی و تاخیر در رشد می‌گردد و معمولاً در دوران نوزادی بروز می‌کنند. هنگامی که مجاری جمع کننده قادر به برداشـــتن مقادیر اضافی اســـید از جریان گردش خون در ادرار نباشد، اسیدوز توبولار کلیوی را ایجاد می‌کند که هتروژن است و گاهی پیامد ثانویه استفاده از داروهای مختلف است. علاوه بر این بیماری‌ها، تعدادی ناهنجاری مختلف متابولیکی سنگ ساز وراثتی وجود دارد که شـــامل بیماری دنت و سیستینوری می‌شود، اگرچه اساس ژنتیکی در سیستینوری پیچیده است. هرچند جدول ۸-۱۹ دربردارنده‌ی فهرست جامعی از این بیماری‌ها نیست، اما مهمترین آنها در جدول آورده شده است.

ناهنجاری‌های خونی (Blood Disorders)

در فصل ۱۲ به هموگلوبینوپاتی‌ها اشـــاره شده است. البته بســـیاری از بیماری‌های خونی نادر توارثی دیگری نیز وجود دارد که بر اجزای مختلف و فاکتورهـــای انعقادی تأثیر می‌گذارند. در انتهای این فصل به شـــایعترین و شناخته شـــده‌ترین بیماری‌ها می‌پردازیم.

هموفیلی (Hemophilia)

دو شکل هموفیلی وجود دارد: A و B. هموفیلی A شایع‌ترین ناهنجاری ارثی شدید انعقاد خون است؛ با میزان بروز تقریباً ۱ نفر در هر ۵۰۰۰ پســـر که ناشـــی از کمبود فاکتور VIII می‌باشد، که همراه با فاکتور IX نقش مهمی در مســـیر داخلی فعال ســـازی پروترومبین به ترومبین ایفا می‌کند. ســـپس ترومبین فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کند که چارچوب ســـاختاری را برای لخته شدن خون تشـــکیل می‌دهد. از نظر تاریخی، هموفیلی در تالمود یهودی شـــناخته شـــده بود و ۲۰۰۰ ســـال پیش توسط مقامات مذهبی پسران خواهران مادری را که پسری مبتلا به این بیماری بـــه دنیا آورده بودند از ختنه معاف کردند. ملکه ویکتوریا ناقل این بیماری بود و علاوه بر داشتن یک پسر مبتلا، به نام لئوپولد دوک آلبانی، این اختلال را از طریـــق دو دخترش به اکثر خانواده‌های ســـلطنتی اروپا نیز منتقل کرد (شکل ۲۷-۱۹). هموفیلی B تقریباً ۱ نفر در هر ۴۰۰۰۰ مرد را مبتلا می‌کند و ناشـــی از کمبود فاکتور IX می‌باشد. این بیماری همچنین به عنوان بیماری کریسمس نیز شناخته می‌شود (پس از تشخیص اولین پسر در آکسفورد در سال ۱۹۵۲)؛ هموفیلی A گاهی اوقات به عنوان 'هموفیلی کلاسیک' شناخته می‌شود.

علائم بالینی (Clinical Features)

علائم در هر دو شکل هموفیلی مشابه هستند و از خونریزی خفیـــف به دنبال جراحت یا ترومای عمده گرفته تا خونریزی خود به خودی در درون ماهیچه‌ها و مفاصل متفاوت هســـتند. شدت بیمـــاری با کاهش فعالیت فاکتور VIII یا IX ارتباط نزدیکی دارد. فعالیـــت کمتر از ۱% معمـــولاً با تمایل شـــدید خونریزی از بدو تولد همراه اســـت. خونریزی به مفاصل باعث درد شـــدید و تورم می‌شـــود که در صورت تکرار، باعث آرتروپاتـــی همراه با ناتوانی شدید می‌گردد (شکل ۲۸-۱۹). در خانواده‌ها، مردان مبتلا به این بیماری معمولاً با شدت مشابهی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. درمان اصلی برای هموفیلی A و B، درمان جایگزین می‌باشد. فاکتورهای انعقادی تغلیظ شـــده را می‌توان از خون اهدایی انسان تهیه کرد، اما فرآیند تخلیص باید دقیق باشد تا از انتقال ویروس‌هایی مانند ویروس نقص ایمنی انسانی که در گذشته مشکل ساز بوده است، جلوگیری شـــود. با این حال، یک مشـــکل عمده این اســـت که آنتی‌بادی‌هایی می‌توانند ایجاد شـــوند که فاکتور(های) انعقادی را از همـــان ابتدا از بین می‌برند. این آنتی بادی‌ها که مهارکننده نام دارنـــد، تقریباً در یک چهارم موارد حاد مبتلایان به هموفیلی A و تا ۵% از مبتلایان به هموفیلی B ایجاد می‌شوند.

ژنتیک

هر دو شـــکل هموفیلی توارث وابسته به X مغلوب را نشان می‌دهند و لکوس ژن‌های هر دو نزدیک به هم هســـتند؛ فاکتور VIII (ژن F8 در Xq۲۸) و فاکتور IX (ژن F9 در Xq۲۷,۱).

هموفیلی A (Hemophilia A)

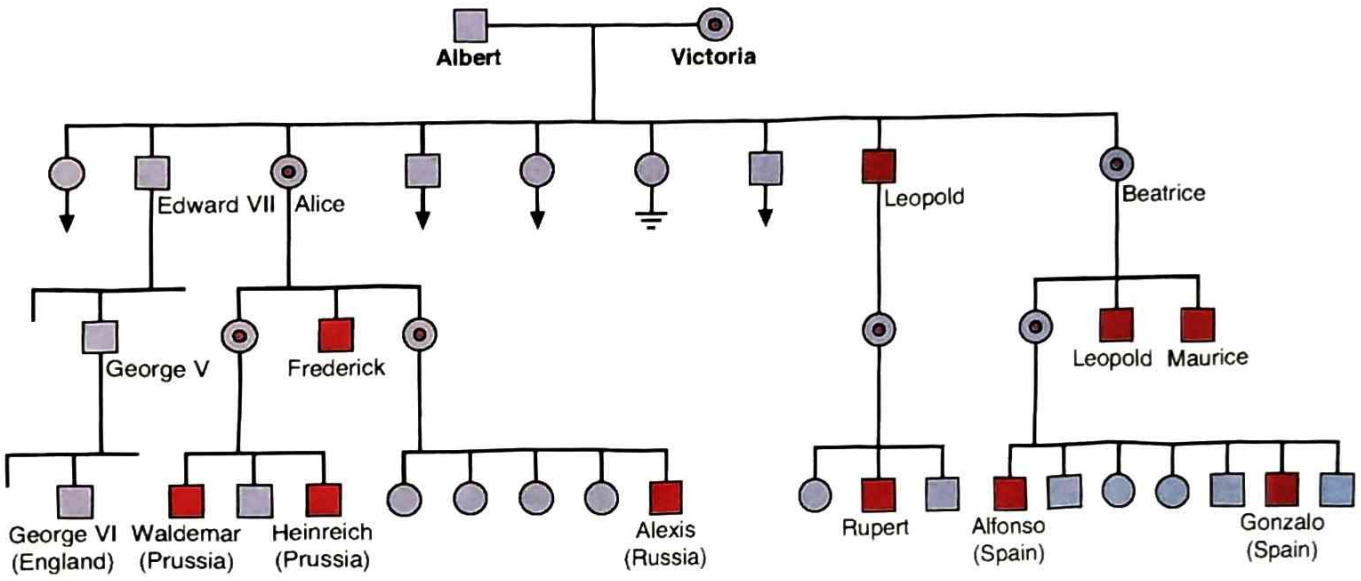
ژن F8 از ۲۶ اگزون تشکیل شده و (Kb) ۱۸۶ کیلوباز را در بر می‌گیرد و یک رونوشت mRNA بالغ ۹ کیلوبازی دارد. حذف‌ها تقریباً ۵% از همه موارد را تشکیل می‌دهند و معمولاً باعث فقدان کامل بیان F8 می‌شـــوند. علاوه بر این، صدها جهش از نوع تغییر چارچوب، جهش‌های بدمعنی و بی‌معنی در کنار درج‌ها و وارونگی اینترون ۲۲ شرح داده شده‌اند، که تقریباً یک ششم از همه جهش‌ها و نزدیک به ۴۰% از جهش‌های موارد شـــدید (جمعیت بریتانیا) را تشکیل می‌دهند. این امر در اثر نوترکیبی بین یک ژن کوچک به نام F8A واقع در اینترون ۲۲ و توالی‌های همولوگ بالادســـت ژن F8 ایجاد می‌شود (شـــکل ۲۹-۱۹). وارونگی، ژن فاکتور F8 را از هم گســـیخته می‌کند و منجر به فعالیت بسیار پایین فاکتور VIII می‌گردد. آزمایش ژنتیکی ساده اســـت، اما تشخیص جهش‌های

جدول ۸-۱۹ ناهنجاری‌های توبولار کلیوی مونوژنیک

بیماری	ژن(ها) (کروموزوم)	توارث	اثر(های) بیوشیمیایی	اثر(های) بالینی	درمان
ناهنجاری‌های فشار خون بالا / حفظ کننده نمک (Hypertensive/Salt Retaining Disorders)					
آلدوسترونیسم قابل درمان با گلوکوکورتیکوئید (GRA)	- CYP۱۱B۲ - CYP۱۱B۱ - chimera (۸q۲۴)	AD	↑ آلدوسترون ↓ رنین ↓ خفیف پتاسیم	خطر حادثه‌ی عروقی-مغزی	- دگزامتازون (Dexamethasone) - اسپیرونولاکتون (Spironolactone) -آمیلوراید(Amiloride)
کمبود β-۱۱ هیدروکسیلاز	- CYP۱۱B۱ (۸q۲۴)	AR	-مهار آلدوسترون - ↓ پتاسیم - ↑ استروئیدهای جنسی	اندام تناسلی مردانه شده (Virilisation)	دگزامتازون
کمبود α-۱۷ هیدروکسیلاز	- CYP۱۷A۱ (۱۰q۲۴)	AR	-مهار آلدوسترون - ↓ پتاسیم -↓ استروئیدهای جنسی	- فقدان قاعدگی اولیه (آمنوره) -تاخیر در رشد و تکوین جنسی	دگزامتازون
سندرم لیدل (Liddle syndrome)	- B or γ ENaC (۱۶p۱۲)	AD	- مهار آلدوسترون - ↓ رنین - ↓ خفیف پتاسیم	فشار خون بالا خفیف	آمیلوراید
هیپوآلدوسترونیسم کاذب نوع ۲ (PHA۲)؛ سندرم گوردون (Gordon syndrome	- Chrom. ۷ [PHA۲A] - WNK۴ (۱۷q۲۱) [PHA۲B] - WNK۱ (۱۲p۱۳) [PHA۲C] - KLHL۳ (۵q۳۱) [PHA۲D] - CUL۳ (۲q۳۶) [PHA۲E]	AD	- ↑ پتاسیم - ↑اسیدوز کلرید	-قد کوتاه -بدشکلی‌های دندانی	دیورتیک‌های تیازیدی (Thiazide diuretics)
ناهنجاری‌های از دست دهنده نمک (Salt Wasting Disorders)					
هیپوآلدوسترونیسم کاذب نوع ۱A (PHA۱A)	- NR۳C۲ (۴q۳۱)	AD	- ↑ پتاسیم - ↓ سدیم - ↑ آلدوسترون - ↑ رنین - اسیدوز خفیف	تهوع یا کم آبی بدن در نوزادی	دارای علائم (بهبودی با افزایش سن)
هیپوآلدوسترونیسم کاذب نوع ۱B (PHA۱B)	- ENaC (۱۶p۱۲)	AD	- ↑ پتاسیم - ↓ سدیم - ↑ آلدوسترون - ↑ رنین - اسیدوز	تهوع یا کم آبی بدن در نوزادی (شدید)	دارای علائم تهاجمی (ممکن است پایدار باشد)
سندرم گیتلمن (Gitelman syndrome)	- SLC۱۲A۳ (۱۶q۱۳)	AR	- ↓ پتاسیم - ↓ منیزیم - ↓ کلرید - هیپوکلسی‌یوری - آلکالوز	- ضعف - تتانی(انقباض دائم در عضلات) (بدون علامت)	- مکمل‌های منیزیم و پتاسیم -دیورتیک‌های تیازیدی
سندرم بارتر (Bartter syndrome)	- SLC۱۲A۱ (۱۵q۲۱) [Type 1] - KCNJ۱ (۱۱q۲۱) [Type 2] - CLCNKB (۱p۳۶) [Type 3] - BSND (۱p۳۲) [Type 4A] - Simultaneous CLCNKA and CLCNKB (۱p۳۶)	AR	- ↓ پتاسیم - ↓ کلرید - ↑ آلدوسترون - ↑ رنین - هایپرکلسیوری (هیپوکلسیوری در نوع ۳) - آلکالوز	نوع ۱ و ۲: تظاهرات قبل از تولد با پلی هیدرآمنیوس کم آبی بدن نقص در رشد ناشنوایی در نوع ۴	-جایگزینی تهاجمی سدیم و پتاسیم -ایندومتاسین (Indomethacin)

جدول ۸-۱۹ ناهنجاری‌های توبولار کلیوی مونوژنیک - ادامه

ناهنجاری‌های تعادل آب (Disorders of Water Balance)					
دیابت بی‌مزه نفروژنیک	- AVPR۲ (Xq۲۸) - AQP۲ (۱۲q۱۳)	XL AR AD (نادر)	- ↑ سدیم	-پلی اوری (پرادراری) (Polyuria) -پلی دیپسی (پر نوشی) (Polydipsia) -تهوع -نقص در رشد	-دیورتیک‌های تیازیدی -آمیلوراید رژیم غذایی با مقدار سدیم پایین
اسیدوز توبولار کلیوی (RTA)					
RTA نوع ۱، دیستال	- SLC۴A۱ (۱۷q۲۱)	AD	- ↑ کلرید - ↓ خفیف پتاسیم - اسیدوز خفیف	-شروع دیرهنگام نفرولیتیازیس (Late onset Nephrolithiasis) - نفروکلسی‌نوز (Nephrocalcinosis) - فقدان عناصر معدنی استخوان (بدون علامت)	- بی‌کربنات سیترات (Citrate Bicarbonate)
RTA نوع ۲، پروگزیمال	- SLC۴A۴ (۴q۱۳)	AR	- ↑ کلرید - ↓ خفیف پتاسیم - اسیدوز شدید	- شروع زودهنگام -تاخیر در رشد -ناتوانی یادگیری -کدورت قرنیه	بی‌کربنات +
RTA به همراه ناشنوایی	- ATP۶B۱ (۲p۱۳)	AR	- ↑ کلرید - ↓ پتاسیم - اسیدوز شدید	- نقص رشد در دوران نوزادی یا کودکی - تهوع / کم آبی بدن - SNHL پیشرونده نرمی استخوان (Rickets) نفرولیتیازیس (Nephrolithiasis)	- بی‌کربنات سیترات
RTA به همراه ناشنوایی با تاخیر در سن بروز	- ATP۶V۰A۴ (۷q۳۴)	AR	- ↑ کلرید - ↓ پتاسیم - اسیدوز شدید	- نقص رشد در دوران نوزادی یا کودکی - تهوع / کم آبی بدن - SNHL پیشرونده -نرمی استخوان (در بزرگسالان استئومالاسی م) (Rickets) -نفرولیتیازیس (سنگ کلیه) (Nephrolithiasis)	- بی‌کربنات سیترات
استئوپتروزیز (افزایش تراکم بیش از حد استخوان و شکننده شدن آن) به همراه RTA Osteopetrosis with RTA	- CA۲ (۸q۲۱)	AR	-↑ اسید فسفاتاز - اسیدوز خفیف	-اختلال یادگیری -قد کوتاه -ویژگی‌های افزایش تراکم استخوان (osteopetrosis)	بی‌کربنات
ناهنجاری‌های سنگ‌سازی کلیوی (Renal Stone–Forming Disorders)					
بیماری دنت (Dent Disease)	- CLCN۵ (Xp۱۱)	XL	-هیپرکلسیوری	-نفرولیتیازیس	-افزایش مصرف مایعات -اقدامات حمایتی
سیستینوری (Cystinuria)	- SLC۳A۱ (۲p۲۱) [Type A] - SLC۷A۹ (۱۹q۱۳) [Type B] - SLC3A1 & SLC7A9 [Type AB]	AR AD	-آمینواسیدوری (Aminoaciduria) انتقال ناقص سیستئین و سایر اسیدهای آمینه دوبازی در توبول‌های پروگزیمال	-نفرولیتیازیس	-افزایش مصرف مایعات -محدودیت غذایی متیونین و سدیم سیترات بی کربنات



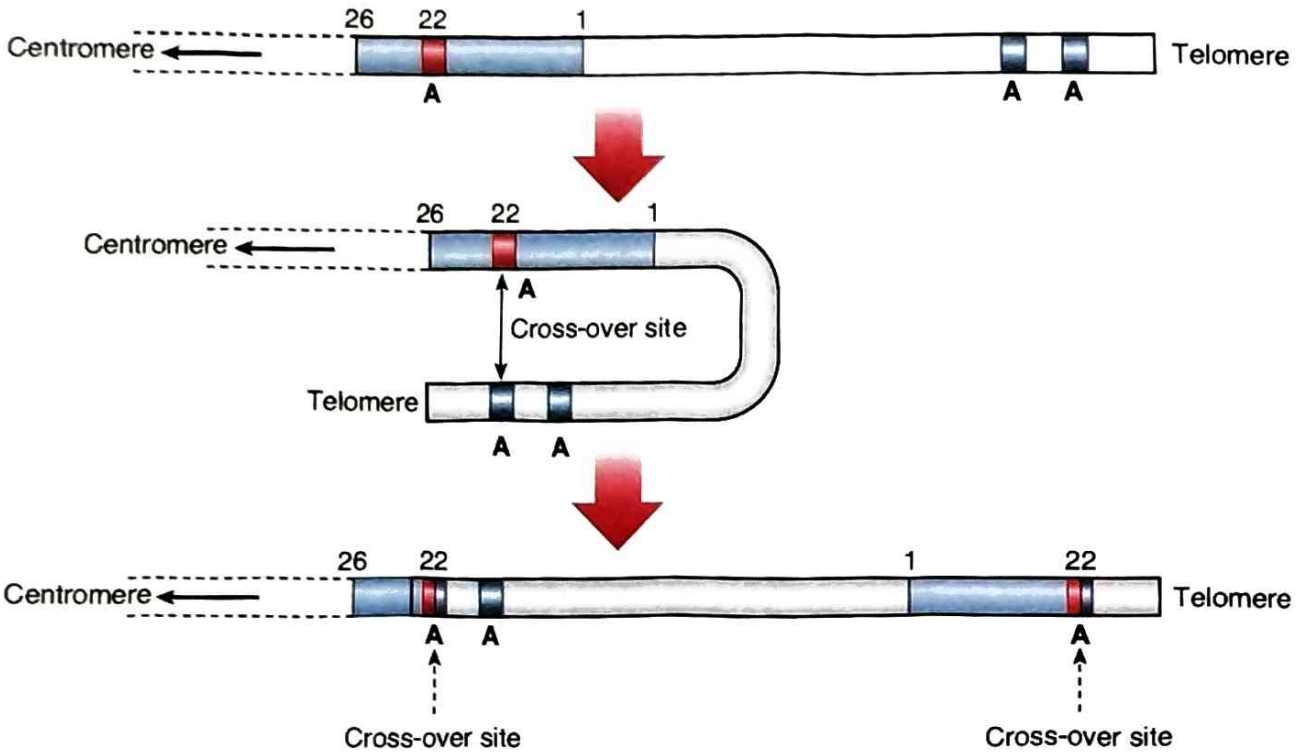
شکل ۲۷-۱۹: شجره نامه‌ای که تفکیک هموفیلی در میان نوادگان ملکه ویکتوریا را نشان می‌دهد.

شکل ۱۹-۲۸: اندام‌های تحتانی یک مرد مبتلا به هموفیلی که اثر خونریزی مکرر به درون زانوها را نشان می‌دهند.

متعدد دیگر نیاز به توالی یابی مستقیم دارد. همانند DMD، جهش‌های نقطه‌ای معمولاً از اسپرم‌زایی منشأ می‌گیرند، در حالی که حذف‌ها عمدتاً در اووژنز ایجاد می‌شوند. وارونگی اینترون ۲۲ نرخ جهش بیش از ۱۰ برابری را در سلول‌های زایشی مردان در مقایسه با سلول‌های زایشی زنان نشان می‌دهد، احتمالاً به این دلیل که Xq در میوز مردان طی نوترکیبی با کروموزوم همولوگ جفت نمی‌شود، بنابراین فرصت بسیار بیشتری برای ایجاد نوترکیبی داخل کروموزومی از طریق حلقه‌شدن انتهای دیستال Xq وجود دارد (شکل ۲۹-۱۹ را ملاحظه کنید). سطح فاکتور VIII در زنان ناقل تقریباً ۵۰% افراد سالم است که بسیاری از آنها مستعد خونریزی هستند. قبلا تشخیص ناقلین بر اساس سنجش نسبت فعالیت فاکتور انعقادی VIII به سطح آنتی‌ژن فاکتور VIII صورت می‌گرفت، اما مانند سنجش CK در بیماران DMD (شکل ۱۱-۲)، این آزمایش همیشه تمایزدهنده نیست. تعیین توالی ژن مستقیم در حال حاضر امری عادی است. گاهی اوقات آنالیز پیوستگی ممکن است در تعیین وضعیت ناقلین کمک کننده باشد.

هموفیلی B (Hemophilia B)

ژن F9 از ۸ اگزون تشکیل شده و ۳۴ کیلوباز طول دارد. بیش از ۸۰۰ نوع جهش مختلف ازجمله جهش‌های نقطه‌ای، حذف‌ها و درج‌ها گزارش شده است، اما آنالیز تنها ۲,۲ کیلوباز از ژن، ۹۶% از تمام جهش‌ها را در بیماران شناسایی می‌کند. واریانت نادری که به نام هموفیلی B لیدن شناخته می‌شود، خصوصیات بسیار غیرعادی بیان وابسته به سن را نشان می‌دهد. در دوران کودکی این بیماری بسیار شدید است و سطح فاکتور IX کمتر از ۱% است. پس از بلوغ، سطح آن بین ۴۰ تا ۸۰% در افراد نرمال افزایش می‌یابد و بیماری برطرف می‌شود. هموفیلی B لیدن در اثر جهش در پروموتر ایجاد می‌شود، که اصطلاحا به



شکل ۲۹-۱۹: چگونگی ایجاد وارونگی فلیپ (flip inversion) در اثر نوترکیبی درون کروموزومی، که شایع ترین جهش یافت شده در هموفیلی A شدید است.

آن لیدن جایگاه ویژه (LSR) نیز گفته می‌شود و ناحیه‌ای بین نوکلئوتیدهای ۳۴- تا ۱۹+ به ۵۰ جفت باز یعنی در ناحیه ترجمه نشده '۵ ژن F9 محدود شده است. جهش‌ها باعث اختلال در جایگاه‌های اتصالی برای فاکتورهای رونویسی / افزاینده ویژه می‌شود اما LSR همچنین حاوی یک عنصر پاسخ‌دهنده آندروژن است و با رسیدن به سن بلوغ بیان F9 از سر گرفته می‌شود و اثرات جهش از بین می‌روند. درمان اصلی درمان جایگزینی آنزیم است، اما این دو شکل از هموفیلی کاندیدای اصلی برای توسعه درمان‌های جدید مانند ژن درمانی هستند و آزمایش‌هایی با هدف انتقال یک کپی از ژن F8 (و برای هموفیلی B، ژن F9) از طریق یک ویروس اصلاح شده به سلول‌های کبدی که در آن پروتئین‌ها به طور طبیعی تولید می‌شوند، در حال انجام است.

مفاهیم بنیادی

۱. بیماری‌های تک ژنی ،مندلی، بخش بسیار مهمی از طب رایج را برای قرن‌ها با توصیف دقیق بسیاری از بیماری‌ها در ادبیات اولیه پزشکی تشکیل داده است. بیماری هانتینگتون، که با حرکات کوریفورم (کره مانند) و زوال عقل پیشرونده مشخص می‌شود، یک نمونه کلاسیک از یک اختلال ارثی با شروع دیرهنگام است که ترس و پیش بینی را برمی‌انگیزد، زیرا درمان رضایت بخشی وجود ندارد. آزمایش‌های ژنتیکی پیش‌بینی‌کننده و قبل از تولد برای HD تبدیل به یک پارادایم برای مشاوره ژنتیکی مناسب در بسیاری از بیماری‌های دیگر شده است.

۲. با توجه به اینکه بسیاری از تظاهرات بالینی، به عنوان مثال نوروپاتی حسی و حرکتی وراثتی (HMSN)، می‌تواند نتیجه جهش در هر یک از ژن‌های متعددی باشد که اکنون شناسایی شده‌اند، آزمایش‌های ژنتیکی با توالی‌یابی نسل بعدی، با استفاده از پانل‌های ژنی، تشخیص را در طب رایج تغییر می‌دهد. HMSN Ia، شایع ترین شکل، به دلیل تکرار ژن PMP22 در کروموزوم ۱۷p است که یک پروتئین میلین ترانس ممبران را کد می‌کند. محصول حذف متقابل کراسینگ اور نابرابر منجر به اختلال خفیفی می‌شود که به عنوان ناتوانی ارثی در برابر فلج فشار (hereditary liability to pressure palsies) شناخته می‌شود.

۳. اشکال آتروفی عضلانی نخاعی در دوران کودکی با هیپوتونی و ضعف عضلانی پیشرونده مشخص می‌شود و از توارث اتوزومال مغلوب پیروی می‌کند. جایگاه ژن SMN در ۵q۱۳ است و اکثر موارد به دلیل حذف اگزون‌های ۷ تا ۸ در ژن SMN1 ایجاد می‌شود. با

این حال، شدت این بیماری با تعداد کپی‌های یک شبه ژن، SMN2 تعیین می‌شود.

۴. نوروفیبروماتوز نوع I توارث اتوزومال غالب با نرخ جهش خود به خودی بالا و نفوذ کامل اما بیان متغیر را نشان می‌دهد. یکی از شایع ترین بیماری‌های مندلی و یکی از اختلالات پوستی عصبی (neurocutaneous) است. پروتئین درگیر، نوروفیبرومین، با غیرفعال کردن انتقال سیگنال با واسطه RAS سیگنال دهی میتوژنیک، به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل می‌کند.

۵. دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) وراثت وابسته به X مغلوب را نشان می‌دهد که اکثر ناقلان سالم هستند. جایگاه DMD در کروموزوم Xp۲۱ قرار دارد و بزرگترین ژن شناخته شده انسانی است. پروتئین درگیر، دیستروفین، اکتین داخل سلولی را با لامینین خارج سلولی پیوند می‌دهد. رایج ترین مکانیسم جهش، جهش حذفی است که چارچوب خوانش ترجمه را مختل می‌کند. حذف‌هایی که چارچوب خواندن را حفظ می‌کنند، باعث شکل خفیف‌تر دیستروفی عضلانی بکر می‌شوند.

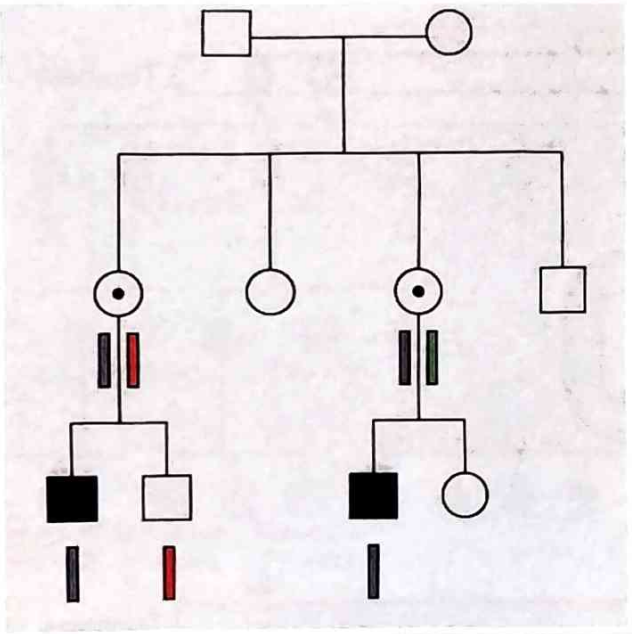
۶. دیستروفی میوتونی توارث اتوزومال غالب را با پیش‌آگهی (anticipation) نشان می‌دهد و با ضعف تدریجی پیشرونده، میتونی و درگیری چند عضوی مشخص می‌شود. ژن DMPK در ۱۹q دارای یک توالی تکرار سه گانه CTG ناپایدار در ناحیه ترجمه نشده ۳ است که پتانسیل گسترش بسیار زیاد را دارد. دامنه انبساط میوز در زنان بیشتر است و تقریباً به طور قطع دلیل اصلی وراثت تقریباً انحصاری مادری شکل شدید 'مادرزادی' است.

۷. فیبروز کیستیک (CF) توارث اتوزومال مغلوب را نشان می‌دهد و با عفونت مکرر قفسه سینه، سوء جذب و ناباروری مردان مشخص می‌شود. ژن CFTR پروتئین گیرنده ترانس ممبران CF را کد می‌کند که به عنوان یک کانال کلریدی عمل می‌کند و سطح کلرید سدیم داخل سلولی را کنترل می‌کند، که به نوبه خود بر ویسکوزیته ترشحات مخاطی تأثیر می‌گذارد. مدیریت تهاجمی تا حد زیادی پیش آگهی را بهبود بخشیده است و درمان‌های جدید در حال آزمایش می‌باشند.

۸. بیماری‌های قلبی ارثی حوزه اصلی فعالیت بالینی در میان متخصصان ژنتیک و متخصصان قلب است. مرگ ناگهانی قلبی می‌تواند ناشی از یک کاردیومیوپاتی، یک آریتمی ارثی، یا یک بیماری بافت پیوندب مانند سندرم مارفان یا لویز دیتز باشد. در هر مورد ارزیابی و بررسی خویشاوندان فوری نشان داده شده است.

۹. بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزومال غالب یکی از شایع ترین بیماری‌های تک ژنی است. تشخیص با تصویربرداری اولتراسوند معمولاً اختصاصی است و آزمایش ژنتیک در معاینات رایج معمولا نادر است اما در حال افزایش است. علاوه بر خطر طولانی مدت قابل توجه برای بیمار مبتلا به بیماری کلیوی مرحله نهایی، کنترل فشار خون به دلیل خطر خونریزی تحت عنکبوتیه ناشی از پارگی آنوریسم مغزی مهم است.

۱۰. هموفیلی A شایع ترین اختلال ارثی انعقادی شدید در انسان است. این وراثت وابسته به X مغلوب را نشان می‌دهد و ناشی از کمبود فاکتور VIII است. رایج ترین جهش، وارونگی است که ژن F۸ را در اینترون ۲۲ مختل می‌کند. درمان با جایگزینی فاکتور VIII به طور کلی بسیار مؤثر است و آزمایشات ژن درمانی در حال انجام است.



سناریو بالینی ۱

در نمودار شجره نامه، دو مرد مبتلا در نسل پایین، که از طریق مادرشان پسرخاله هستند، دارای تشخیص دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) می‌باشند. هر دوی آنها دارای یک جهش در ژن DMD هستند که یک جهش نقطه‌ای است، بنابراین تشخیص را تایید می‌کند. همانطور که انتظار می‌رود، مادران پسران مبتلا به عنوان ناقل DMD از طریق آزمایش ژنتیک تایید می‌شوند. در ابتدا فرض بر این است که مادربزرگ مادری پسران ناقل DMD است. او به دلیل خطر بالقوه برای اعضای خانواده بزرگتر مورد آزمایش قرار می‌گیرد. با این حال، آزمایش او برای جهش در ژن DMD منفی است. تعبیر معمول این نتیجه منفی در مادربزرگ چیست؟ سپس آنالیز هاپلوتایپ در لکوس DMD برای پسران مبتلا، برادر سالم و مادران آنها انجام می‌شود. الگوهای هاپلوتیپ در داخل و اطراف لکوس ژن DMD با نوارهای رنگی - آبی، قرمز، سبز نشان داده می‌شود. این الگوی هاپلوتایپی چه چیزی را نشان می‌دهد و چگونه انتقال DMD را در این خانواده تفسیر می‌کنید؟

سناریو بالینی ۲

مرد ۲۵ ساله‌ای در حین شرکت در یک ورزش گروهی سخت از پا در می‌آید. کادر پزشکی اورژانس نمی‌توانند او را زنده کنند و در محل حادثه مرگ وی اعلام شد. یک معاینه پس از مرگ انجام می‌شود، اما هیچ ناهنجاری در قلب و هیچ سیستم دیگری مشاهده نمی‌شود. آزمایش سم شناسی هیچ ماده مشکوکی را در خون وی شناسایی نکرد. DNA برای ذخیره سازی به دست نمی‌آید، زیرا این یک الزام قانونی نیست.. شش هفته بعد والدین سالم متوفی به کلینیک ژنتیک شما ارجاع داده می‌شوند. آنها به شما می‌گویند که دختر ۲۱ ساله آنها سالم است اما طی ۳ تا ۴ سال گذشته دو افت هوشیاری غیرقابل توضیح داشته است که توسط یک پزشک به سبک زندگی مهمانی او و غیبت‌های بد (mal absences) احتمالی توسط پزشک دیگر نسبت داده شده است. چگونه این خانواده را بررسی و راهنمایی خواهید کرد؟

نکات فصل ۱۹ رفرنس جورد ۲۰۲۰

درصد کمی از افراد با سندرم مارفان جهش در ژن FBN1,2 را ندارند ولی بجای آن جهش در ژن کد کننده TGFBR2 دارند. و داروی لوزارتان یک آتاگونیست TGFB جهت جلوگیری لز لتساع آئورت اســت و در بیماران مارفان این دارو ســبب کاهش اتساع آئورت شده است.

نقایــص بینایی، شــایعترین آنها دیدن رنگ ســبز و قرمز اســت و توارث وابسته به X دارد. در میان مردان اروپایی ۲% در کروماتیک هســتند آنها در دیافت یکی از سه رنگ اولیه معمولا قرمز یا سبز ناتوان هستند. ناتوانی در دیافت رنگ سبز دی ترانوپیا و ناتوانی حس رنگ قرمز پروتانوپیا گفته می‌شــود. حدود ۶% از مردان اروپایی می‌توانند رنگ ســبز قرمز را شناسایی کنند اما با تغییر در حس ســایه‌های نسبی از این رنگها. این افراد به ترتیب دی ترانومالــوس و پروتانومالوس هســتند. کوررونگی حقیقی یا منوکروماسی شــیوع خیلی کمی دارد ۱/۱۰۰۰۰۰ فرد را مبتلا می‌کند و به دو شکل وجود دارد: منوکروماسی مخروطی آبی که وابســته به X مغلوب است و منوکروماسی استوانه ایی که اتوزوم مغلوب است.

استئوژنز ایمپرفکتا گروهی از اختلالات ارثی است که فرد را برای بدشــکلی استخوان و شــکنندگی آسان استخوان مستعد می‌کنــد حدود ۹۵ % ایــن افراد دارای جهــش هتروزیگوت در یکــی از دو ژن COL1A1 و COL1A2 اســت. ایــن دو ژن کد کننده زنجیره کلاژن نوع I که پروتئین الی اســتخدان می‌باشد، هســتند ناهمگنی بالینی را می‌توان تا حــدی با ناهمگنی آللی و لکوسی توجیه کرد. در اســتئوژنز ایمپرفکتای نوع I میزان تولید کلاژن به نف مقدار اولیه رسیده است و بسیاری از جهشها سبب ایجــاد کدون خاتمه زودرس در یک آلل ژن COL1A1 اســت و در نتیجه mRNA ی خاله بســیار ناپایدار است. اگر تغییرات اسید آمینه در N ترمینال باشــد جهش بدمعنا ســبب تولید اوستئوژنز ایمپرفکتای خفیف می‌شــود زیرا جایگزینی در این موقعیت کمتر بر روی گرد همایــی زنجیره کلاژن اثر دارد. در انواع نوع III، II و IV در نتیجه جهش‌هایی رخ می‌دهند که ســبب تولید زنجیره پروالفا ۱ یا زنجیره پروالفا ۲ با ســاختار غیر طبیعی می‌شوند. این بیماران عمدتا دارای جایگزینی در مارپیچ ســه تایی هســتند که اســید آمینه بزرگتری را به جای گلیســین قرار می‌دهد. سه فرم جدید از بیماری اوســئوژنز ایمپرفکتا مشــخص شده که انواع V , VI , VII اســت ایــن افراد ژن طبیعــی کلاژن را دارند و علت بیماری جهــش در ژن IFITM5 (کد کننده پروتئین ۵ غشــایی القا کننده اینتفرون) می‌باشــد یا جهش دو آللی در تقریبا ۱۲ ژن دیگر اســت که پروتئینهایی کد می‌کند که تکوین اوستئوبلاست را تنظیم و سبب تسهیل تشــکیل استخوان می‌شود. فرضا یکی از این ژنها WT1 اســت که یک پروتئین سیگتالینگ ترشحی را کــد می‌کند و BMP1 که پروتئین ۱ مرفولوژی اســتخوان را کد می‌کند یک القا کننده تشکیل غضروف است. در ارتباط با ژنتیک این بیماری جهش‌هایی مانند آلــل بدمعنا در پروالفا ۱ را جهش منفی غالب گویند زیرا مشارکت زنجیره پروالفای نرمال ۱ و ۲ را مختل می‌کند به همین دلیل بهتر است به جای جهشی که تولید فراورده غیر طبیعی می‌کند جهشی باشد که هیچ محصولی تولید نکند. در این بیماری موزائیسم رده زایای والدین نیز مطرح است.

جدول زیر خلاصه ایی از ویژگی‌های ژنتیکی، بیوشیمیایی و مولکولی انواع اوستئوژنز ایمپرفکتا را به دلیل جهش در کلاژن نوع ۱ نشان می‌دهد.

TABLE 12-4 Summary of the Genetic, Biochemical, and Molecular Features of the Types of Osteogenesis Imperfecta due to Mutations in Type 1 Collagen Genes

Type	Phenotype	Inheritance	Biochemical Defect	Gene Defect
Defective Production of Type I Collagen*				
I	**Mild:** blue sclerae, brittle bones but no bone deformity	Autosomal dominant	All the collagen made is normal (i.e., solely from the normal allele), but the quantity is *reduced* by half	Largely null alleles that impair the production of proα1(I) chains, such as defects that interfere with mRNA synthesis
Structural Defects in Type I Collagen				
II	**Perinatal lethal:** severe skeletal abnormalities, dark sclerae, death within 1 month (see Fig. 12-21)	Autosomal dominant (new mutation)	Production of *abnormal* collagen molecules due to substitution of the glycine in Gly-X-Y of the triple helical domain located, in general, throughout the protein	Missense mutations in the glycine codons of the genes for the α1 and α2 chains
III	**Progressive deforming:** with blue sclerae; fractures, often at birth; progressive bone deformity, limited growth	Autosomal dominant†		
IV	**Normal sclerae, deforming:** mild-moderate bone deformity, short stature fractures	Autosomal dominant		

توجه شود در ارتباط با DNA میتوکندری آن را برده DNA هسته اس در نظر می‌گیرند زیرا برای همانند سازی و حفظ پیوستگی خود وابسته به پروتئین کد شده توسط ژنوم هسته ایی است. شواهد ژنتیکی ماهیت رابطه بین ژنوم هسته و DNA میتوکندذی را نشان داده است وو اولین بار با سندرم حذف منتلقه از طریق آتوزوم مشخص شد. جهش در دو ژن عامل این بیماری است و یکی از این دو ژن پروتئین چشمک زن که یک هلیکاز یا پریماز است می‌باشد ژن دوم هم DNA POL γ میتوکندری است. دومین ناهنجاری اتوزوم سندرم تخلیه DNA میتوکندری است که در نتیجه جهش در ۶ ژن هسته ایی ایجاد می‌شود و تعداد نسخه‌های DNA میتوکندری کم می‌شود.

مثالهایی از بیماری با منشا جهش در DNA میتوکندری و توراث آنها :

بیماری	فنوتیپ غالب نورولوژیک	رایج ترین جهش در مولکول DNA میتوکندری	وضعیت از نظر همو و هتروپلاسمی	نحوه توارث
LHON	شروع زود هنگام نابینایی در دوران جوانی که علت آن آتروفی عصب بینایی است.بهبود بینایی وابسته به نوع جهش رخ می‌دهد و در مردان نسبت به زنان شدیدتر بروز می‌کند	جابجایی 1178A>G در زیر واحد ND4 از کمپلکس I زنجیره انتقال الکترون. این جهش به همراه دو جهش دیگر عامل ۹۰% موار بیماری است.	اغلب هموپلاسمی دارد	مادری
Leigh syndrome	زوال عصبی و پیشرونده همراه با هیپوتونی، تاخیر در رشد آتروفی بینایی و اختلالات تنفسی دارند.	جهش نقطه ایی در زیر واحد ۶ از ژن ATPase	هتروپلاسمیک	مادری
Melas	میوپاتی، آنسفالوپاتی میتوکندریایی، اسیدوزلاکتیک و عوارضی شبیه به سکته احتمال بروز دیابت شیرین و یا ناشنوای	جهش نقطه ایی در tRNAleu نقطه داغ جهش که رایج ترین آنها 3243A>G است.	هتروپلاسمی	مادری
MERFF	صرع میوکلونیک به همراه فیبرعضلانی قرمز و خشن، میوپاتی، آتاکسی، ناشنوایی حسی عصبی و نهایتا جنون	جهش نقطه ایی در tRNAlYS که رایج ترین آن 8344A>G می‌باشد	هتروپلاسمی	مادری
ناشنوایی	ناشنوایی پیشرونده حسی و عصبی که عموما در اثر استفاده از آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی ایجاد می‌شود	جهش در 1555A>G در ژن 12SrRNA و جهش 7445A>G در ژن 12SrRNA	هموپلاسمی	مادری
Kearn-Sayre syndrome (KSS)	میوپاتی پیشرونده، شروع زودرس و پیشرونده. افتادگی پلکها، کاردیومیوپاتی، پیگمنتاسیون شبگیه آتاکسی و دیابت	حذف وسیع ۵ کیلوبازی	هتروپلاسمی	عموما تک گیر احتمالا به سبب موزائیسم گنادی مادر

فصل ۲۰

آزمایش‌های پیش از تولد و ژنتیک تولیدمثل

هرچه گزینه‌های جایگزین بیشتر باشد، انتخاب دشوارتر است.
Abbe Dallavalle

تا همین اواخر، زوج‌هایی که در معرض خطر بالای داشتن فرزندی مبتلا به یک ناهنجاری ژنتیکی بودند، باید بین خطر داشتن کودکی بیمار یا درنظر گرفتن گزینه‌های پیشگیری طولانی مدت از بارداری، عقیم سازی یا خاتمه حاملگی (TOP) یک مورد را انتخاب کنند. سایرموارد فرزندخواندگی (Adoption)، پرورش طولانی‌مدت فرزندان و استفاده از منی اهدایی (Donor insemination) (DI)، می‌باشند. اما از اواسط دهه ۱۹۶۰ زمانیکه برای اولین بار انجام کاریوتایپ بر روی نوزادان متولد نشده امکان پذیر شد، تشخیص‌های قبل از تولد و توانایی شناسایی ناهنجاری‌ها در جنین به عنوان یک تخصص بسیار پیشرفته به نام پزشکی جنینی شناخته شد. اکنون سهم متخصصان ژنتیک بالینی در تشخیص و مشاوره به خوبی ثابت شده است، اگرچه با وجود پیشرفت‌های علم پزشکی هنوز تصمیم برای خاتمه حاملگی از نظر عاطفی برای زوجین دردناک است. مسائل اخلاقی دراین زمینه در فصل ۲۲ بررسی شده است. درحالیکه در این فصل تمرکز بر روی آزمایشات پیش از تولد و ژنتیک تولید مثل می‌باشد.

تکنیک‌های مورد استفاده در تشخیص پیش از تولد

چندین تکنیک و روش برای تشخیص پیش از تولد ناهنجاری‌های جنینی و اختلالات ژنتیکی در دسترس است (جدول ۱-۲۰).

اولتراسونوگرافی (USS)

اولتراسونوگرافی (USS) نه تنها برای شاخص‌های زایمان مانند موضع گیری جفت و تشخیص حاملگی‌های چندقلویی، بلکه برای ارزیابی اندازه جنین و تشخیص پیش از تولد ناهنجاری‌های ساختمانی نیز مفید است.اولتراسونوگرافی غیرتهاجمی می‌باشد و هیچ خطر شناخته‌شده‌ای برای جنین یا مادر ندارد. از سوی دیگر به علت تجهیزات بسیار پیشرفته و در اختیار یک اپراتور با تجربه و ماهر بسیار حساس می‌باشد. به عنوان مثال، پلی‌داکتیلی (Polydactyly) ممکن است تشخیص داده شود که می‌تواند به عنوان بخشی از یک سندرم با ناهنجاری چندگانه در نظر گرفته شود، مانند سندرم‌های دنده کوتاه و پلی‌داکتیلی با توارث اتوزوم مغلوب همراه با هایپوپلازی شدید ریوی که اغلب کشنده است (شکل ۱-۲۰). به‌طورمشابه،اسکن می‌تواند نشان دهد که جنین دارای فک کوچکی می‌باشد که می‌تواند مربوط به شکاف کام خلفی و سایر ناهنجاری‌های جدی تر در چندین سندرم تک-ژنی باشد (شکل ۲-۲۰).

امروزه در هفته ۱۲ حاملگی غربالگری معمولی به عنوان بخشی از ارزیابی اولیه بارداری، شامل تایید سن حاملگی و مشاهده ضربان قلب جنین ارائه می‌شود. مشاهدات اولیه از نسبت اندام‌های بدن نشانه‌هایی برای سلامتی جنین ایجاد می‌کندو تمرکز ویژه به ارزیابی میزان ضخامت لایه پشت گردن یا عدم شفافیت گردنی (NT) دارد. افزایش NT در جنین‌های مبتلا به سندروم داون و همچنین سایر تریزومی‌ها مشاهده می‌شود و اندازه گیری ضخامت لایه پشت گردن NT (شکل ۳-۲۰) در سه ماهه اول بارداری در برنامه غربالگری ترکیبی سندرم داون، ادروارد و پاتو قرار داده شده است. اندازه گیری افزایش NT اختصاصی نیست و می‌تواند در ناهنجاری‌های کروموزومی مختلف و همچنین بیماری قلبی مادرزادی ایزوله دیده شود. اولترا سونوگرافی (USS) در مراحل ابتدایی می‌تواند نقص لوله عصبی

جدول ۱-۲۰ تکنیک‌های استاندارد در تشخیص پیش از تولد

تکنیک	زمان مناسب (هفته‌ها)	اختلالات تشخیص داده شده
غیر تهاجمی		
غربالگری سرم مادری		
تست ترکیبی	۱۰-۱۴	سندرم داون، سندرم ادوارد، سندرم پاتو
اولتراسوندیسونوگرافی	۱۸-۲۰	اختلالات ساختاری (مانند سیستم عصبی مرکزی، قلب، کلیه و اندامها)
تهاجمی		
آمنیوسنتز	+ ۱۵	اختلالات کروموزومی، اختلالات متابولیسمی، نقایص مولکولی
نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی	۶+۱۳-۱۱	اختلالات کروموزومی، اختلالات متابولیسمی، نقایص مولکولی
فتوسکوپی (به ندرت در تشخیص پیش از تولد استفاده می‌شود)		
خون (کوردوسنتز)		اختلالات کروموزومی، اختلالات هماتولوژیکی، عفونت مادرزادی
کبد		اختلالات متابولیسمی (به عنوان مثال کمبود اورنیتین ترانس کربامیلاز)
پوست		اختلالات ارثی پوست (اپیدرمولیز بولوزا)

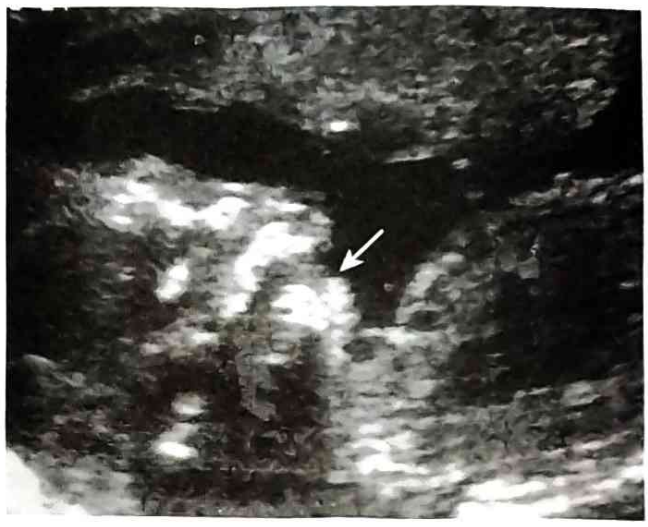
(NTD) و سایر ناهنجاری‌های اصلی را تشخیص دهد. بنابراین اولتراسونوگرافی به طور معمول به همه زنان باردار در حدود هفته ۲۰ بارداری به منظور غربالگری برای ناهنجاری‌های ساختاری توصیه می‌شود زیرا جنین به اندازه‌ای رشد کرده است که بررسی دقیق آن امکان پذیر می‌باشد.

امروزه پیشرفت‌ها در اسکن جنین، امکان تصویربرداری سه بعدی و تصویربرداری مغناطیسی رزونانس را به خصوص برای بررسی ناهنجاری مغز جنین فراهم می‌کند. اگرچه تشخیص ناهنجاری‌های مغز در حال تکوین ممکن است تا قبل از هفته‌های ۲۴ بارداری، که برای تصمیم گیری در مورد بارداری دیر است، امکان‌پذیر نباشد. با این حال، برای ناهنجاری‌های شدید که آگهی ضعیفی در مورد آن‌ها وجود دارد، می‌توان TOP دیرهنگام را پیشنهاد کرد. اگرچه تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) جنینی امکان بررسی جنین را با جزئیات بیشتر فراهم می‌کند، اما این روش برای دیسمورفولوژیست‌ها چالش‌های بزرگتری ایجاد میکند، که انتظار می‌رود بر اساس ویژگی‌های بسیار جزئی اختلالات جدی را تشخیص دهد. در واقع یک تیم کامل از افراد، از جمله متخصصان پزشکی جنینی و رادیولوژیست‌های عصبی، در این بحث‌ها شرکت می‌کنند و بدون در نظر گرفتن اینکه آیا تشخیص ژنتیکی می‌تواند در طول بارداری تأیید شود یا خیر، در مورد پیش آگهی برای جنین نتیجه گیری می‌کنند.

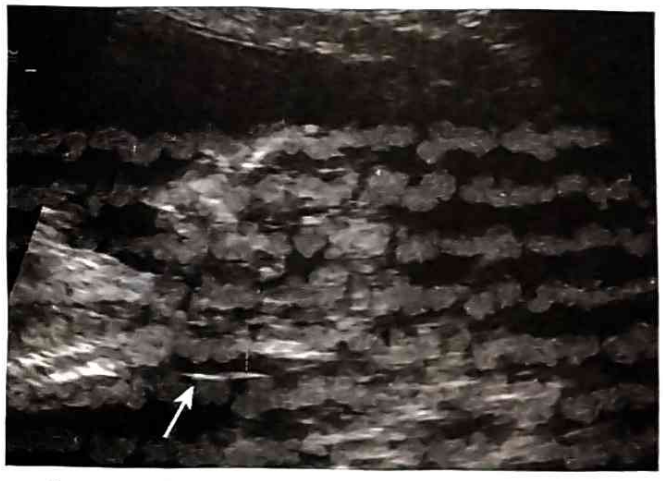
شکل ۱-۲۰: تصویر اولتراسونوگرافی از مقطع عرضی دست جنین که پلی داکتیلی را نشان می‌دهد.

آمنیوسنتز

آمنیوسنتز آسپیراسیون mL ۲۰-۱۰ مایع آمنیوتیک از دیواره‌ی شکمی بواسطه اولتراسونوگرافی از هفته ۱۵ بارداری است. (شکل ۴-۲۰). این تست معمولاً در هفته ۱۵ بارداری انجام می‌شود. نمونه سانتریفوژ می‌شود تا رسوبی از سلول‌ها و مایع‌رویی تولید شود. در گذشته از این مایع برای تشخیص قبل از تولد نقص‌های لوله عصبی (NTD) به واسطه سنجش میزان α-فیتوپروتئین مورد استفاده قرار می‌گرفت. امروزه جایگزین این



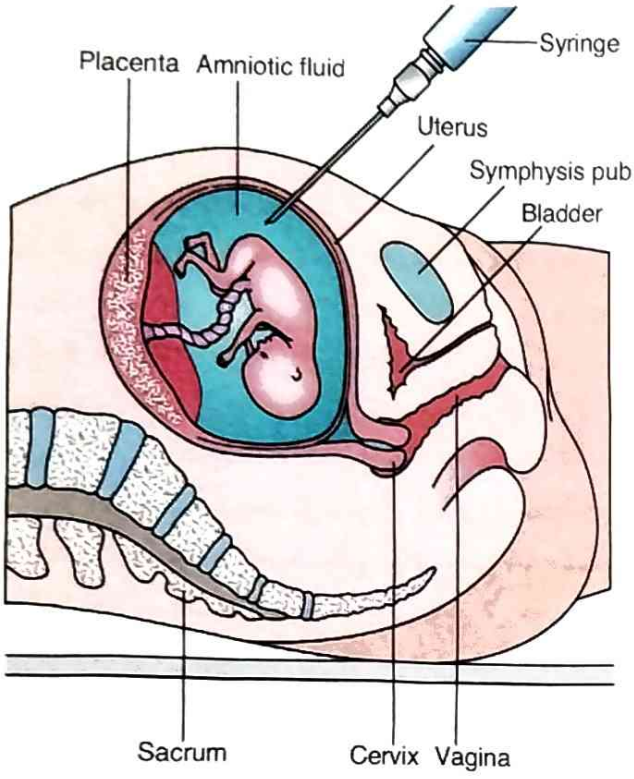
شکل ۲-۲۰، برش طولی تصویر سونوگرافی از سر و قسمت بالای سینه جنین که میکروگناتیا (فک کوچک) (پیکان) را نشان می‌دهد.



شکل ۳-۲۰، ضخیم شـــدن ناحیه گردن - تجمع مایع در پشت گردن. هرچه ضخامت بیشتر باشـــد، احتمال ناهنجاری کروموزومی (به عنوان مثال، ســـندرم داون) و/یا ناهنجاری قلبی بیشـــترخواهد بود. این یافته منجر به اســـکن دقیق قلب جنین و معمـــولاً آزمایش تهاجمی (واکنش زنجیره‌ای فلورســـنت-پلیمراز کمی و هیبریداســـیون ژنومی مقایسه‌ای آرایه) می‌شود.

روش، اولتراسوند می‌باشد. رسوب سلولی مجددا در محیط کشت به صورت سوسپانســـیون در می‌آید و سبب تحریک رشد سلولی می‌شود.

منشـــا اکثر ســـلول‌ها در مایع آمنیوتیک، از آمنیون، پوست جنین و اپی‌تلیوم مجاری ادراری جنین می‌باشد، که زنده نیستند، ولی برخی از آنها رشد خواهند کرد. پس از تقریبا ۱۴ روز، معمولاً تعداد کافی ســـلول‌ها برای آنالیز کروموزومی موجود است، اگرچه ممکن اســـت برای انجام آزمایشات بیوشـــیمیایی، به دوره زمانی طولانی‌تر نیاز باشـــد تا ســـلول‌ها به اندازه کافی برسند. از آنالیز



شکل ۴-۲۰، دیاگرام تکنیک آمنیوسنتز

مســـتقیم DNA توســـط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز فلوئورســـنت کمی (QF-PCR)، پیش از تکمیل کشـــت سلولی، برای بررسی آنیوپلوئیدی های کروموزوم ۱۸،۲۱،۱۳،X و Y اســـتفاده می‌شود. در این روش از پرایمرهای نشـــان دار شـــده با فلورئورســـنت به منظور آنالیز ۵ مارکر حاوی تکرارهای کوتاه پشـــت سرهم از هر کروموزوم (پس از جداســـازی قطعات بـــه صورت طولی بر روی الکتروفورز موئینه) می‌توان استفاده کرد. میزان فلورسنت و اندازه قطعه DNA ســـنجش شده و نسبت ها، به صورت گرافیکی ارائه می‌شوند. (شـــکل ۵-۲۰). بنابراین نشـــان می‌دهد که چه تعداد نســـخه از هر کروموزوم وجود دارد. این تکنیک برای شناســـایی ســـریع آنیوپلوئیدی‌های رایج و ناهنجاری‌هایی مانند تریپلوئیدی، قبل از تهیه کاریوتایـــپ کارایی دارد.یک کاریوتایپ کامل عمدتا فقـــط برای تأیید نتایـــج غیرطبیعی QF-PCR مورد نیاز اســـت، هنگامیکه آزمایش تهاجمی تشـــخیص داده باشد، هیبریداسیون ژنومی مقایســـه ایی آرایه ایی (CGH) به عنوان روش استاندارد آنالیـــز کروموزومـــی در نظر گرفته می‌شـــود. اگـــر زوجی برای جســـتجوی یک اختلال تک ژنی شـــناخته شـــده، که جنین در معرض خطر آن است، آمنیوســـنتز انجام دهند، این حالت نیز به عنوان آنالیز مســـتقیم DNA انجام می‌شود. نتایج این آزمایش و

QF-PCR معمولاً به مدت ۳ روز آماده می‌شوند.

هنگامیکه یک زوج در حال بررسی انجام آمنیوسنتز هستند، باید از خطر ۱-۰/۵% سقط جنین مرتبط با این روش آگاه شوند. و در صورتی که نتیجه غیرطبیعی باشد، با احتمال خاتمه به حاملگی در سه ماهه دوم مواجه می‌شوند که معمولا شامل القاء زایمان است. اگرچه برخی از محققین ختم بارداری را تا هفته ۲۴ بارداری پیشنهاد می‌کنند. کالج سلطنتی متخصصین زنان و زایمان توصیه می‌کند که خاتمه بارداری (TOP) از هفته ۲۲ بارداری به بعد، سقط جنین در نظر گرفته می‌شود که بی شک بر بار احساسی چنین تصمیمی می‌افزاید.

کارآزمایی‌های آمنیوسنتز در اوایل بارداری، در هفته‌های ۱۴-۱۲ بارداری، موجب کسب نتایج موفقیت آمیز قابل‌مقایسه همراه با خطر سقط جنین می‌باشند. با این حال حجم مایع آمنیوتیک در مراحل اولیه بارداری کم است، و آمنیوسنتز اولیه به‌شکل گسترده‌ای صورت نمی‌گیرد. هرچند این مزیت وجود دارد که نتیجه در مراحل ابتدایی حاملگی به‌دست می‌آید، اما در صورتی که جنین مبتلا باشد، معمولاً خاتمه حاملگی در سه ماهه دوم هنوز یک احتمال قوی است.

نمونه‌برداری از پرز کوریونی

برخلاف آمنیوسنتز، نمونه‌برداری از پرز کوریونی Chorionic villus sampling (CVS) که برای اولین بار در چین توسعه یافت، تشخیص پیش از تولد را طی سه ماهه اول بارداری امکان‌پذیر می کند. این روش معمولاً در هفته ۱۱ تا ۱۳ +۶ بارداری تحت اولتراسونوگرافی از طریق گردن رحم (Transcervical) یا، آسپیراسیون داخل شکمی بافت پرزهای کوریونی (CV)(Transcervical) انجام می‌گردد (شکل ۶-۲۰). این بافت منشاء جنینی دارد و مشتق از لایه سلولی خارجی بلاستوسیست (یعنی تروفوبلاست) می‌باشد و جفت را تشکیل می‌دهد. دسیداوی (Decidua) مادری که معمولا در نمونه بیوپسی موجود است، باید قبل از بررسی نمونه برداشته شود. بیوپسی جفتی اصطلاحی است که برای انجام این روش در مراحل دیرتری از حاملگی استفاده می‌شود.

نمونه‌های پرز کوریونی تقسیم می‌شود و یک بخش آن در تهیه کشت کاربرد دارد. از بخش دیگر DNA آن استخراج شده تا جهت بررسی اختلالات ژنتیکی است که جنین احتمال ابتلا به آنها را دارد بررسی گردد؛ یعنی برای آزمایش مستقیم جهش یا گاهی بررسی مجموعه مارکرهای هاپلوتایپ پر خطر استفاده می‌شود. همانطور که گفته شد QF-PCR برای بررسی آنیوپلوئیدی‌های رایج نیز کاربرد دارد. اکنون Array CGH آنالیز کروموزومی استاندارد برای مواردی است که قابل ازمایش باشند، و ممکن است آنالیز کامل کاریوتایپ پس از کشت سلول مورد نیاز باشد، به عنوان مثال برای تأیید جابجایی‌های نامتعادل مشکوک در جنین، اگرچه که این دیگر تست استاندارد نیست. گاهی آزمایش به صورت بیوشیمیایی انجام می‌شود(به عنوان مثال در مورد نقایص مادرزادی متابولیسم) که معمولاًمیتوان این آزمایش هارا بر روی نمونه بافت انجام داد، اما اگر نمونه خیلی کوچک باشد، پس از کشت، آزمایش انجام می‌شود.

خطر سقط جنین ناشی از این روش معمولا % ۱ ذکر می‌شود، اگرچه در عمل، در نمونه برداری توسط افراد ماهر، میزان خطر کمتر می‌باشد.

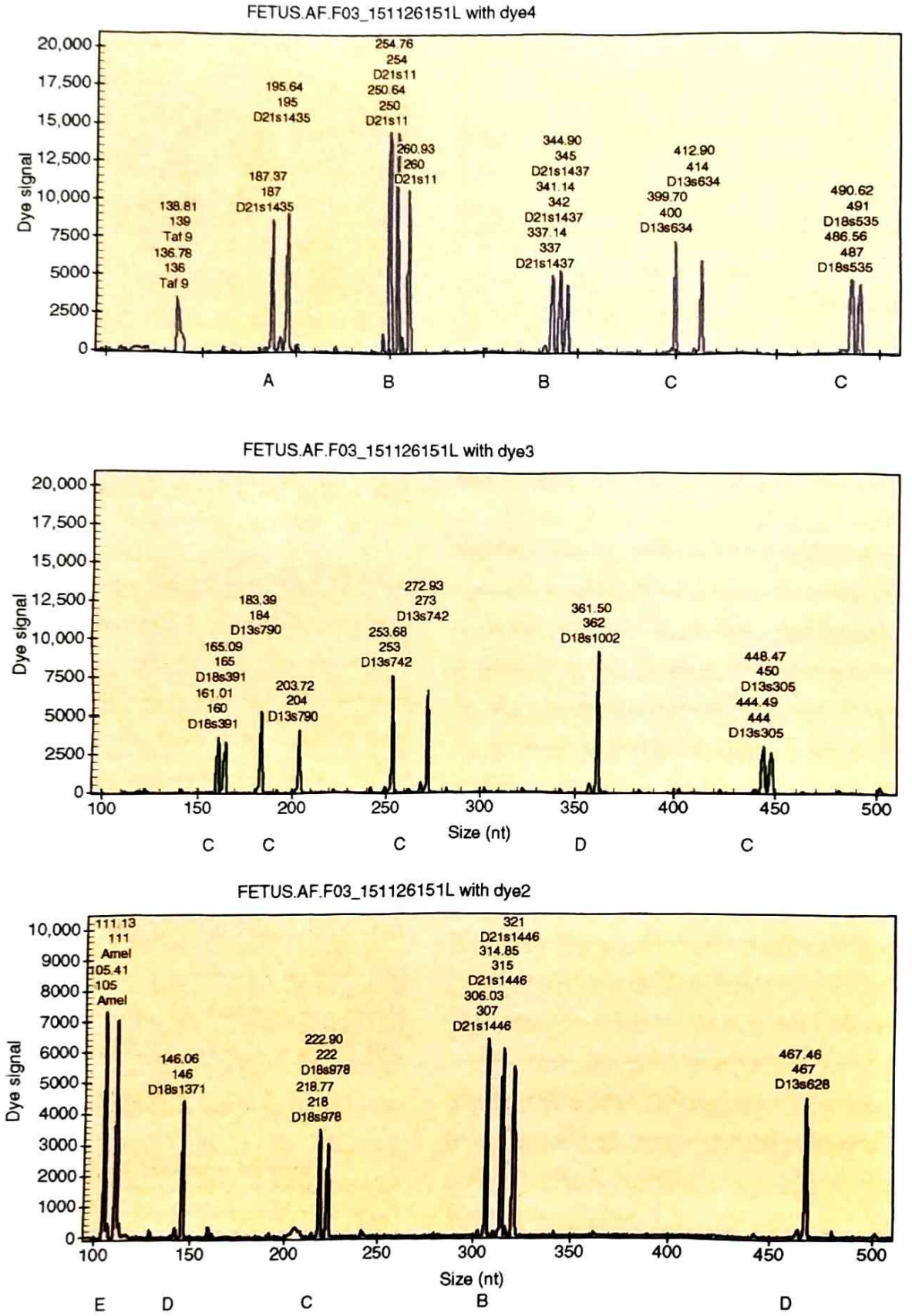
فتوسکوپی

فتوسکوپی (Fetoscopy) شامل مشاهده جنین با استفاده از آندوسکوپ می‌باشد. تا حد زیادی این تکنیک با اولتراسونوگرافیِ دقیق و سایر روشهای تصویربرداری و آزمایش ژنتیک برای تشخیص بیماری جایگزین شده است.

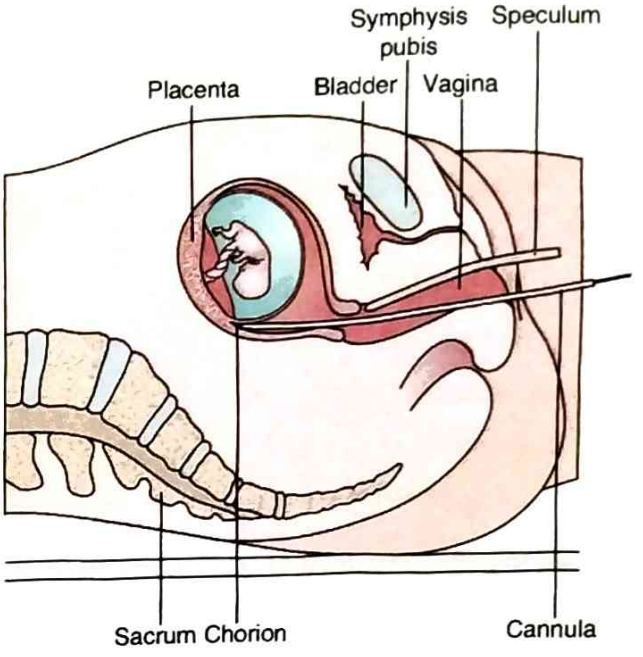
از فتوسکوپی زمانی که مداخلات جراحی در نوزاد درحال رشد از آسیب‌های برگشت ناپذیر جلوگیری کند، استفاده می‌شود (به عنوان مثال قرار دادن یک درن در مجاری ادراری برای جلوگیری از آسیب ثانویه مربوط به دریچه‌های خلفی پیشابراه و درمان نوارهای آمنیوتیک و سندرم انتقال خون دوقلو به دوقلو (twin to twin transfusion syndrome). همچنین می‌توان از فتوسکوپی برای گرفتن نمونه‌های بیوپسی خاص به منظور کمک به تشخیص بیماری استفاده کرد. با این حال این روش فاقد خطر قابل توجه سقط جنین و یا زایمان زودرس نمی‌باشد. بنابراین هرگونه اقدام باید از نظر خطرات و فواید آن برای نوزاد و جنین مورد توجه قرار گیرد. چنین اقداماتی فقط در مراکز تخصصی انجام می‌شود.

کوردوسنتز

در گذشته از فتوسکوپی برای گرفتن نمونه کوچکی از خون جنینی از یکی از عروق بند ناف در روشی تحت عنوان کوردوسنتز (Cordocentesis) استفاده می‌شد، اما امروز با مشاهده جنین توسط اولتراسونوگرافی مدرن به ندرت به استفاده از این تکنیک نیاز است.



شکل ۵-۲۰: نتایج PCR فلورسانت کمی (QF- PCR) برای جنین مبتلا به سندرم داون، تریزومی ۲۱. (A) مارکرهای دو آللی برای کروموزوم ۲۱، با یک قله با ارتفاع دو برابر نسبت به سایر موارد نشان داده شده است (B) مارکرهای سه آللی تشخیص تریزومی ۲۱ را تائید می‌کند؛ (C) مارکرهای دو آللی برای کروموزوم‌های ۱۳ و ۱۸ ؛ (D)، مارکرهای کروموزوم ۱۸ - قله‌های بلند نشـــان دهنده دو نســـخه از این کروموزوم می‌باشند. (E) مارکرهای کروموزوم جنسی (در Xp۲۲ و Yp۱۱) برای تعیین جنسیت (در این مورد مرد).



شکل ۶-۲۰: نمودار تکنیک نمونه برداری از پرزهای کوریونی از طریق گردن رحم.

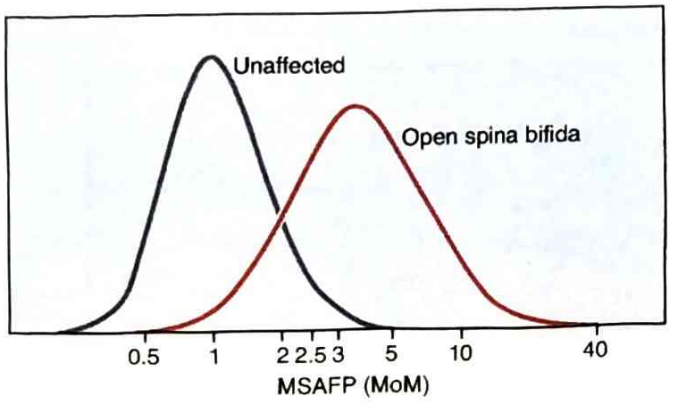
نمونه گیری خون جنین از حدود هفته ۲۰ بارداری امکان‌پذیر است و به طور معمول در مدیریت ایزو-ایمونیزاسیون رزوس و همچنین برخی از موارد هیدروپس جنینی غیر ایمنی که به هموگلوبینوپاتی مشکوک است، کاربرد دارد. گاهی تهیه نمونه برای آنالیز کروموزومی ممکن است به حل مشکلات مربوط به موزائیسم احتمالی در نمونه‌برداری از پرز کوریونی CVS یا آمنیوسنتز، کمک کند.

رادیوگرافی

اسکلت جنینی را می‌توان از هفته دهم بارداری به بعد با رادیوگرافی مشاهده نمود و در گذشته از این تکنیک برای تشخیص دیس‌پلازی اسکلتی ارثی استفاده می‌شد. با وجود در دسترس بودن گسترده اولتراسونوگرافیِ با وضوح بالا، گاهی ممکن است این تکنیک مفید باشد.

غربالگری پیش از تولد (prenatal screening)

تاریخچه غربالگری گسترده پیش از تولد (یا پیش از زایمان) در حقیقت در ابتدای دهه ۱۹۷۰ درباره ارتباط بین افزایش α-فتوپروتئین (AFP)(α -Fetoprotein) سرم مادر و نقایص لوله عصبی (NTDs) (Neural tube defects) شروع شد. تخمین سطوح AFP به تدریج به خدمات بالینی وارد شد و پیشرفت قابل‌توجه بعدی اولتراسونوگرافی بود که به دنبال آن در دهه ۱۹۸۰ شناسایی مارکر بیوشیمیایی سرم مادر برای سندرم



شکل ۷-۲۰: سطح α- فتوپروتئین سرم مادر (MSAFP) در هفته ۱۶ بارداری در مقیاس لگاریتمی چند برابر میانه (MoMs) ترسیم شده است. به خانم‌هایی با ارزش ۲٫۵ میلی متر یا بیشتر، تحقیقات بیشتری پیشنهاد می‌شود. (اصلاح شده از Brock DJH، Rodeck CH، Ferguson-Smith MA، eds. تشخیص و غربالگری پیش از تولد. ادینبورگ: چرچیل لیوینگستون ؛ ۱۹۹۲.)

داون انجام شد. این مطالب در ادامه با جزئیات بیشتربررسی می‌شوند. در مواردی که میزان بروز یک بیماری ژنتیکی بالا بود، به عنوان مثال تالاسمی در قبرس، غربالگری پیش از تولد، همانطور که در فصل ۱۱ توضیح داده شد، صورت گرفت. با این حال، پیشرفت‌های ژنتیک مولکولی، نسبت به بیوشیمی، به این معنا است که دامنه غربالگری پیش از تولد در حال تکامل می‌باشد.

در انگلستان برای زوج‌هایی که مایل به پرداخت خصوصی هزینه آزمایش هستند،از غربالگیری ناقل "همه جانبه" شامل بیش از ۲۰۰۰ واریانت رایج که در ۲۵۰ بیمار،که عمدتا الگوی توارث مغلوب اتوزومی و یا وابسته به x مغلوب را نشان می‌دهند، استفاده می‌شود. یک غربالگری گسترده تر برای ۹ بیماری رایج که در جمعیت اشکنازی مشاهده می‌شود، شامل بیماری تای ساکس، فیبروز کیستیک، دیس اتونومی خانوادگی، بیماری کاناوان، اختلال ذخیره گلیکوژن نوع 1a، کم خونی فانکونی، بیماری نیمن پیک نوع A، سندرم بلوم و موکولیپیدوز IV انجام می‌شود که بخشی از هزینه‌های آن توسط یک موسسه خیریه به نام jnetics تامین می‌شود.

به عنوان مثال در خارج از بریتانیا، در اسرائیل، طیف وسیعی از بیماریهای نسبتاً نادر را می‌توان بر این اساس که در گروههای خاص جمعیتی که در ابتدا با همخونی‌های متعدد ایزوله شده بودند و بنابراین برخی از جهش‌های خاص در آن‌ها شایع تر هستند، غربالگری کرد. علاوه بر بیماری تای ساکس (Tay-Sachs disease)(آزمایش حاملین در این مورد بیوشیمیایی

است)؛ دیس اتونومی خانوادگی (familial dysautonomia)، بیماری کاناوان (Canavan disease)، سندرم بلوم (Bloom syndrome)،

آتاکسی تلانژکتازی (ataxia) telangiectasia دریهودیان شمال آفریقا)، دیستروفی عضلانی لیمب گردل (یهودیان لیبیایی) و سندرم کاستف (یهودیان عراقی) از جمله بیماری‌هایی هستند که برای آنها غربالگری انجام می‌شود. این آزمایشات به صورت رایگان ارائه نمی‌شود، اما سطح جذب این غربالگری بالا است، و نشان می‌دهد که برخی جوامع برای جلوگیری از تولد کودکان بابیماری ژنتیکی جدی مسیر طولانی را طی خواهند کرد. همانطور که تکنیک‌های آنالیز DNA توسعه یافته و مقرون به صرفه می‌شوند، به طور اجتناب ناپذیری غربالگری تکامل یافته تر می‌گردد، و معرفی روش‌های غیر تهاجمی بر روی نمونه DNA جنینی فاقد سلول در گردش خون مادر نشان داده می‌شود (به بخش بعد مراجعه کنید).

غربالگری سرم مادر

از سال ۲۰۰۱ سیاست دولت انگلستان این بوده است که غربالگری سندرم داون پیش از تولددر دسترس برای همه زنان باشد، اگرچه این مورد در اواخر دهه ۱۹۸۰ معرفی شد. در مواردی که غربالگری یک روش استاندارد می‌باشد، غربالگری سرم مادر برای سندرم داون (تریزومی ۲۱)، سندرم ادواردز (تریزومی ۱۸) و سندرم پاتائو (تریزومی ۱۳) با استفاده از نمونه خون مادر در حدود هفته ۱۲ بارداری انجام می‌شود. این با اندازه‌گیری NT در غربالگری سه ماهه اول و سن مادر ترکیب می‌شود و یک خطر ترکیبی برای هر تریزومی ایجاد شود. این روش غربالگری در حدود ۹۰٪ موارد سندرم داون را تشخیص می‌کند، و میزان تشخیص آن برای تریزومی ۱۳ و ۱۸کمی بالاتر است.

در مواردی که غربالگری در سه ماهه اول امکان پذیر نباشد، به خانم‌ها غربالگری چهارگانه بین هفته‌های ۱۴ تا ۲۰ بارداری پیشنهاد می‌شود. این روش فقط سندرم داون را غربالگری می‌کند و دقت کمتری نسبت به خطر ترکیبی سه ماهه اول دارد.

نقایص لوله عصبی

در سال ۱۹۷۲ مشخص شد که بسیاری از موارد بارداری‌هایی که در آنها نوزاد نقایص لوله عصبی (NTD) باز دارد (فصل ۱۶)، می‌تواند در هفته ۱۶ بارداری با سنجش AFP در سرم مادر تشخیص داده شود. AFP جنینی معادل آلبومین در بزرگسالان است و پروتئین اصلی موجود در خون می‌باشد. اگر جنین یک نقایص لوله عصبی باز NTD داشته باشد، در نتیجه نشت از نقص باز، میزان AFP در مایع آمنیوتیک و سرم مادری افزایش می‌یابد. NTDهای باز تمام معیار ناهنجاری‌های جدی مثل آنانسفالی (Anencephaly) را دارند، که همیشه کشنده است و بین ۹۰-۸۰% از کودکان که با یک ضایعه باز (کمری-خاجی) زنده می‌مانند، معلولیت شدید دارند.

متأسفانه غربالگری AFP در سرم مادری برای NTD ها، فاقد حساسیت و اختصاصیت ۱۰۰% می‌باشد. منحنی‌های مربوط به مقادیر AFP سرم مادری در حاملگی‌های طبیعی و مبتلا دارای همپوشانی هستند (شکل ۷-۲۰)، به‌طوری که در عمل یک سطح با مقادیر معین (cut off) اختیاری معرفی می‌شود که کمتر از آن مقدار دیگر هیچ اقدامی انجام نمی‌شود.

این میزان معمولاً صدک ۹۵ (95th centile) یا مضرب میانه ۲/۵(MoM) (Multiples of the median) می‌باشد؛ در نتیجه حدود ۷۵% موارد اسپاینا بیفیدا باز غربال‌گری شده شناسایی می‌شوند. اگرچه امروزه اکثر زنان در هفته ۲۰ بارداری اسکن اولتراسونوگرافی را برای ناهنجاری‌های جنینی انجام می‌دهند، که به طور معمول برای مشاهده و تشخیص NTD کافی است؛ مشروط به اینکه سونوگرافی بتواند دید رضایت بخشی از مغز و ستون فقرات و پوست ایجاد کند. بنابراین اسکن اولتراسونوگرافی جایگزین غربالگری سرم مادر برای NTD شده است. انسفالی یک نقص جدی را در جمجمه است (شکل ۸-۲۰). میلومننگوسل (Myelomeningocele) باز تقریباً همیشه با فتق لوزه‌های مخچه (Cerebellar tonsils) از طریق فورامن ماگنوم (Foramen magnum) همراه است. این موضوع سبب تغییر شکل نیم‌کره‌های مخچه‌ای می‌شود که سپس یک ظاهر منحنی شکل به نام «علامت موز» (Banana sign) پیدا می‌کند ؛ پیشانی نیز تغییر شکل داده و شکلی را بوجود می‌اورد که به آن «علامت لیموئی» (Lemon sign) گفته می‌شود (شکل ۹-۲۰). آنسفالوسل (Encephalocele) خلفی به راحتی به عنوان کیسه‌ای در ناحیه پس‌سری دیده می‌شود (شکل ۱۰-۲۰) و در صورت مشاهده منجر به جستجوی برای ناهنجاری های دیگر می‌شود که ممکن است کمک کننده به تشخیص یک بیماری قابل شناسایی مانند سندرم مِکِل-گروبِر (Meckel-Gruber syndrome) باشد.

افزایش غلظت AFP سرم مادر برای NTDهای باز اختصاصی نیست (کادر ۱-۲۰). علل دیگر شامل خطر

شکل ۸-۲۰: آنانسفالی (فلش). جمجمه وجود ندارد و این شکل از نقص لوله عصبی با بقا ناسازگار است. (با احترام از دکتر هلن لیورسدج، اکستر، انگلستان.)

شکل ۱۰-۲۰: انسفالوسل خلفی (فلش)، شکل نادر نقص لوله عصبی. این بیماری ممکن است یک یافته مجزا یا مرتبط با تغییرات کلیوی پلی داکتیلی یا کیستیک در سندرم مکل-گروبر باشد. (با احترام از دکتر هلن لیورسدج، اکستر، انگلستان.)

شکل ۹-۲۰: علامت به اصطلاح علامت موز که بدشکلی نیمکره‌های مخچه را به صورت یک ساختار منحنی نشان می(فلش پیوسته). پیشانی نیز به شکلی به نام "علامت لیمو" (فلش منقطع) تغییر شکل داده است. (با احترام از دکتر هلن لیورسدج، اکستر، انگلستان.)

سقط جنین، حاملگی دوقلویی و ناهنجاری‌های جنینی مانند اگزومفالوس (Exomphalos) (برامدگی ناف) می‌باشند؛ که در ان محتویات شکمی از ناف بیرون زده است.

در نتیجه این غربالگری‌ها، میزان بروز تولد با NTDهای باز که در سال ۱۹۷۳ در انگلستان ۱ در ۲۵۰ نفر بود، به طور چشمگیری کاهش یافته است. سایر علل دخیل، بهبود رژیم غذایی و استفاده از مکمل‌های اسید فولیک قبل از بارداری می‌باشد.

سندرم داون و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی

آزمایش ترکیبی

تأیید یک ناهنجاری کروموزومی در یک نوزاد متولد نشده به مطالعات مولکولی یا سیتوژنتیکی با استفاده از مواد بدست امده از یک روش تهاجمی مانند CVS و امنیوسنتز نیازدارد. با این حال، ناهنجاری‌های کروموزومی، به ویژه سندرم داون، سندرم ادوارد و سندرم پاتائو، را می‌توان طی بارداری با درنظر گرفتن عوامل خطر نظیر سن مادر و سطوح مارکرهای بیوشیمیایی در سرم مادر و عدم شفافیت گردنی NT غربالگری نمود (جدول ۲-۲۰).

استفاده از مارکرهای بیوشیمیایی در غربالگری قبل از زایمان براساس این یافته بود که در هفته ۱۶ بارداری، سطح AFP سرم مادری و استریول غیرکونژوگه در حاملگی‌های سندرم داون کمتر از حاملگی‌های طبیعی بود، در حالی که سطح گنادوتروپین جفتی انسانی سرم مادر (Human chorionic gonadotropin) (hCG) معمولاً افزایش یافته بود. تحقیقات بیشتر نقش مارکرهای بیوشیمیایی را در افزایش خطر در سه ماهه اول تائید کرد که امروزه به نوبه خود منجر به استفاده گسترده غربالگری ترکیبی شد. آزمایش ترکیبی سه ماهه اول سطوح β-hCG و سطح پروتئین پلاسما A مرتبط با بارداری (PAPP-A) را در سرم مادر اندازه گیری می‌کند. PAPP-A توسط جفت تولید می‌شود و تصور می‌شود که عوامل متعددی را که مسئول رشد جفت هستند تنظیم می‌کند. سطوح پایین PAPP-A در سه ماهه اول با هر سه تریزومی مرتبط است. نتایج بیوشیمیایی با سن مادر و سن حاملگی (بر اساس طول قسمت فوقانی کفل) ترکیب

کادر ۱-۲۰ علل افزایش سطح فتوپروتئین سرم مادر

آننسفالی
اسپینا بیفیدای باز
سن حاملگی نادرست
خونریزی داخل رحمی جنین
تهدید سقط جنین
حاملگی چند قلویی
سندرم نفروتیک مادرزادی
نقص دیواره شکمی

می‌شود تا احتمال ابتلای نوزاد متولد نشده به تریزومی ۲۱، ۱۸ یا ۱۳ محاسبه شود. به عنوان یک احتمال، اگر خطر ابتلا بیش از ۱ در ۱۵۰ باشد، آزمایش‌های اضافی پیشنهاد می‌شود. این آزمایشات می‌تواند شامل CVS باشد، اما در برخی از مراکز آزمایشات غیر تهاجمی قبل از تولد (NIPT) ارائه می‌شود. این تکنیک، با استفاده از DNA آزاد جنینی در گردش خون مادر انجام می‌شود، و آزمایش تشخیصی نیست. با این حال، اگر خطر در NIPT کم باشد، می‌توان از آزمایش‌های تهاجمی بیشتر اجتناب کرد.

یک مطالعه بزرگ آینده نگر در بریتانیا نشان داد که آزمایش ترکیبی برای تریزومی‌های ۲۱، ۱۸ و ۱۳ دارای نرخ تشخیص ۹۰ درصد یا بیشتر و نرخ مثبت کاذب ۴ درصد است. این میزان تشخیص در سطح خطر ۱ در ۱۵۰ در هر دوره، یا زمانی که آزمایش تهاجمی در انگلستان توصیه می‌شد، بود. علاوه بر این، این آزمایش تقریباً تمام موارد مونوزومی X (سندرم ترنر) و تریپلوئیدی و همچنین بیش از ۵۰ درصد سایر ناهنجاری‌های کروموزومی را شناسایی می‌کند. لحاظ کردن اندازه گیری ضربان قلب جنین در الگوریتم خطر ترکیبی، میزان تشخیص سندرم داون را بهبود بخشید، اگرچه تاثیری در تشخیص سایر تریزومی‌ها نداشت و جزء استاندارد این آزمایش نیست.

NIPT پتانسیل بیشتری برای بهبود غربالگری سه ماهه اول دارد. NIPT نرخ تشخیص بالاتری را برای تریزومی ۲۱ (۹۹٪)، تریزومی ۱۸ (۹۶٪) و تریزومی ۱۳ (۹۱٪) با نرخ مثبت کاذب بسیار پایین ۰٫۳۵٪ را نشان داده است، غربالگری جهانی با NIPT نرخ تشخیص را برای هر سه تریزومی بهبود می‌بخشد. با این حال، اجرای آن برای همه حاملگی‌ها گران خواهد بود و مزایای برنامه غربالگری پیش از تولد فعلی از بین می‌رود، به عنوان مثال توانایی تشخیص سایر ناهنجاری‌های کروموزومی و نقایص

جدول ۲-۲۰ عوامل خطر مادری برای سندرم داون

سن بالای (۳۵ سالگی <)	سرم مادر MOM
α-فیتوپروتئین	(۰/۷۵)
استریول غیرکنژوگه	(۰/۷۳)
گنادوتروپین کوریونی انسانی	(۲٫۰۵)
اینهیبین A	(۲٫۱۰)

مقادیر داخل پرانتز اشاره به مقادیر میانگین در حاملگی‌های مبتلا دارد که به صورت مضرب میانه (MOM) در حاملگی طبیعی بیان می‌شود.

اصلی جنینی. راه حل مناسب تر، ترکیب دو تست غربالگری است همانطور که در بالا ذکر شد، استفاده از NIPT مخصوص افرادی که در سطوح خاصی از خطر هستند، می‌باشد. با انجام این کار، غربالگری دقیق‌تر می‌شود و نیاز به آزمایش‌های تهاجمی پیش از تولد کاهش می‌یابد.

آزمایش چهارگانه

برای گروهی از زنان در اواخر دوران بارداری یا در مواردی که در سه ماهه اول امکان اندازه گیری NT وجود ندارد، غربالگری چهارگانه توصیه می‌شود. این چهار مارکر بیوشیمیایی شامل: hCG، AFP، استریول غیر کونژوگه (uE3) و inhibin-A می‌باشد، ومیزان خطر را فقط برای تریزومی ۲۱ ارزیابی می‌کند. سطوح پایین uE3 و افزایش سطح اینهیبینین A با سندرم داون در سه ماهه دوم مرتبط است. همانند آزمایش ترکیبی، نتیجه با سن مادر و زمان بارداری (این بار با اندازه گیری دور سر جنین و نه طول سر تا کفل) ترکیب می‌شود. اگر اندازه دورسر جنین ۱۰۱ میلی متر یا بیشتر باشد، می‌توان آزمایش را توصیه کرد. این روش غربالگری دارای نرخ تشخیص تریزومی ۲۱ پایین تر و میزان نتایج مثبت غربالگری بیشتری نسبت به آزمایش ترکیبی دارد، اما در صورت نیاز در سه ماهه دوم آزمایش غربالگری توصیه شده است.

اولتراسونوگرافی

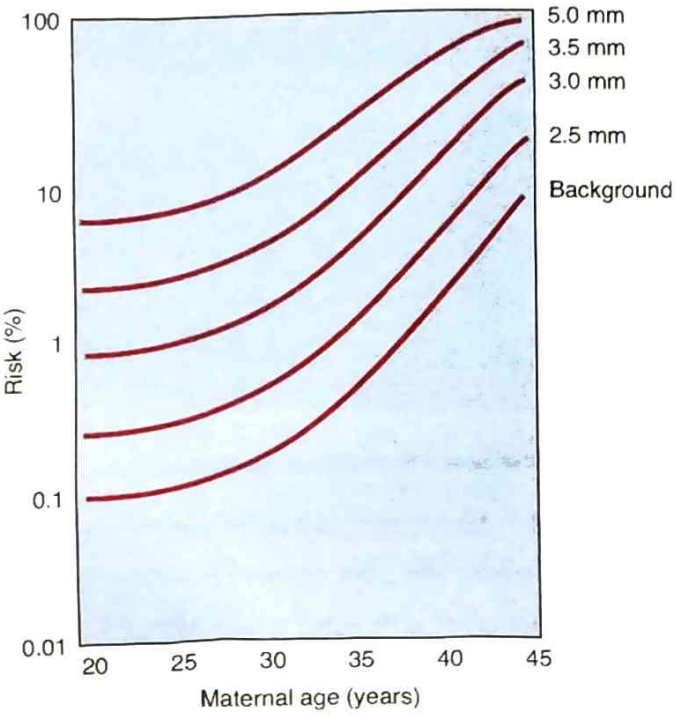
یک وقت اسکن روتین (Dating scan) در حدود هفته ۱۲ بارداری فرصتی برای بررسی تجمع غیرطبیعی مایع در پشت گردن نوزاد به عبارتی افزایش عدم شفافیت گردنی جنینی NT فراهم می‌کند. این مورد برای سندرم داون، سندرم‌های تریزومی اتوزوم دیگر (تریزومی ۱۳ و تریزومی ۱۸) (فصل ۱۷)، سندرم ترنر و تریپلوئیدی و همچنین طیف وسیعی از سایر ناهنجاری‌های جنینی و سندرم‌های نادر استفاده می‌شود. خطر ابتلا به سندرم

داون با مقادیر مطلق NT همانند سن مادر (شکل ۱۱-۲۰) ارتباط دارد، اما از آنجا که NT با افزایش سن بارداری نیز زیاد می‌شود، در حال حاضر معمول‌تر است که این خطر را با میزان درصدی (صدک) برای هر سن بارداری خاص مرتبط کنیم. به عنوان مثال در یک مطالعه، ۸۰% جنین‌های مبتلا به سندرم داون NT بالاتر از صدک نودوپنج دارند. برخی از نوزادان مبتلا به سندرم داون دارای انسداد دئودنال هستند که به صورت یک «علامت حباب دوگانه» (double – bubble sign) در اولتراسونوگرافی شکم جنین نشان داده می‌شود (شکل ۱۲-۲۰).

در اسکن «بدشکلی‌های جنینی (Detailed "fetal anomaly" scan) که معمولا در همه حاملگی‌ها در هفته ۲۰ بارداری انجام می‌شود، در صورت مشاهده اگزومفالوس (فتق ناف) (شکل ۱۳-۲۰) یاپا چنبری (Rocker-bottom foot) (شکل ۱۴-۲۰) (جدول ۴-۲۰) ممکن است مشکوک به ناهنجاری‌های کروموزومی باشد. یک ناهنجاری کروموزومی در ۵۰% جنین‌هایی که اگزومفالوس را در هفته ۱۸ حاملگی نشان می‌دهند و پاچنبری یک ویژگی بارز در کودکان مبتلا به تریزومی ۱۸ می‌باشد که به‌شکل ثابتی تاخیر در رشد در آن‌ها مشاهده می‌شود. استفاده از «سایر مارکرهای غیر قطعی» (soft marKers) اولتراسونوگرافی در شناسایی ناهنجاری‌های کروموزومی در حاملگی در بخش زیر بحث شده است.

نشانه‌های تشخیص پیش از تولد

به زوج‌هایی که در معرض خطر بالا یا خطر پیشین افزایش یافته برای داشتن نوزادی مبتلا به یک بیماری ژنتیکی جدی هستند معمولا آزمایش‌های پیش از تولد پیشنهاد می‌شود که در حالت ایده آل باید پیش از شروع بارداری به منظور مشاوره و تصمیم‌گیری بدون عجله مراجعه کرده و مورد ارزیابی قرار گیرند. همان‌طور که در فصل ۱۱ توضیح داده شد، برخی از جوامع یهودیان ارتدکس در رابطه با بیماری تای-ساکس بسیار خوب سازماندهی شده‌اند. در زندگی حقیقی بسیاری از زوج‌هایی که در معرض خطر بالا به‌دلیل سابقه خانوادگی یا سابقه باروری قبلی خود هستند، تا بعد دوران بارداری مراجعه نمی‌کنند و یا ارجاع داده نمی‌شوند. در برخی موارد ممکن است برای انجام کامل‌ترین آزمایشات بالینی و آزمایشگاهی برای تشخیص پیش از تولد خیلی دیر باشد.

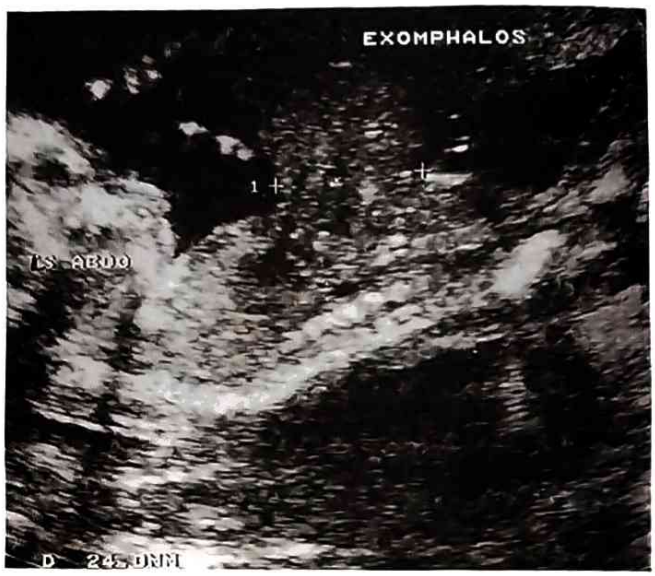


شکل ۱۱-۲۰: خطر تریزومی ۲۱ (سندرم داون) بر اساس سن مادر، برای مقادیر مطلق مختلف عدم شفافیت گردنی در هفته ۱۲ بارداری

شکل ۱۲-۲۰: "علامت دو حباب دوگانه"، نشان دهنده آترزی دوازدهه است، گاهی با سندرم داون همراه است. (با احترام از دکتر هلن لیورسدج، اکستر، انگلستان.)

سن بالای مادر

این موضوع یک شاخص متداول برای ارائه آزمایشات پیش از تولد به دلیل ارتباط شناخته شده بین افزایش سن مادر و خطر داشتن فرزند مبتلا به سندرم داون (جدول ۴-۱۷) و سایر سندرم‌های تریزومی اتوزومی بوده است. با این حال باتوجه به نرخ بالای غربالگری پیش از زایمان، سن مادر (۳۵ سال) به تنهایی معیاری برای آزمایش تهاجمی در بریتانیا در نظر گرفته نمی‌شود، اگرچه در برخی کشورها یک معیار پذیرفته شده است.



شکل ۱۳-۲۰، اولترا سونوگرافی در هفته ۱۸ اگزومفالوس را نشان می‌دهد. (با احترام از دکتر D.Rose، بیمارستان شهر، ناتینگهام، انگلستان.)

جالب است که علی رغم پیشرفت در غربالگری سندرم داون، تغییر بسیار کمی در تعداد مطلق تولدهای مبتلا به سندرم داون در طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۰ مشاهده شده است، اگرچه تعداد تشخیص‌های پیش از تولد به دلیل اینکه اکنون زنان در سن بالاتری صاحب فرزند می‌شوند، افزایش یافته است. (ثبت ملی سیتوژنتیکی سندروم داون) همچنین ممکن است تمایل بیشتری برای بزرگ کردن کودکان مبتلا به سندرم داون وجود داشته باشد و افراد مبتلا به سندرم داون عمر طولانی تر داشته باشند.

کودک پیشین با ناهنجاری کروموزومی

اگرچه خطر عود مجدد دارای مقادیر متفاوتی می‌باشد، برای زوج‌هایی که به دلیل عدم تفکیک یا جابه‌جایی روبرتسونین نامتعادل از نو، قبلاً کودکی مبتلا به سندرم داون داشته‌اند، خطر در حاملگی بعدی معمولاً برابر خطر مرتبط با سن مادر به اضافه تقریبا ۱% می‌باشد. در صورتی که یکی از والدین حامل یک بازآرایی کروموزومی متعادل (Balanced chromosomal rearrangement)، مانند یک جابه‌جایی کروموزومی (Chromosomal translocation) یا واژگونی پری‌سانتریک (Pericentric inversion) باشد، که موجب تولدکودک قبلی با مشکلات جدی ناشی از یک ناهنجاری کروموزومی نامتعادل شده است، احتمال خطر عود مجدد آن بین ۲-۱% و ۲۰-۱۵% است. میزان خطر دقیق، بستگی به ماهیت بازآرایی کروموزوم‌های والدین و قطعات اختصاصی کروموزوم‌های فرد درگیر دارد.

جدول ۳-۲۰ یافته‌های سونوگرافی قبل از تولد در نتیجه ناهنجاری کروموزومی است

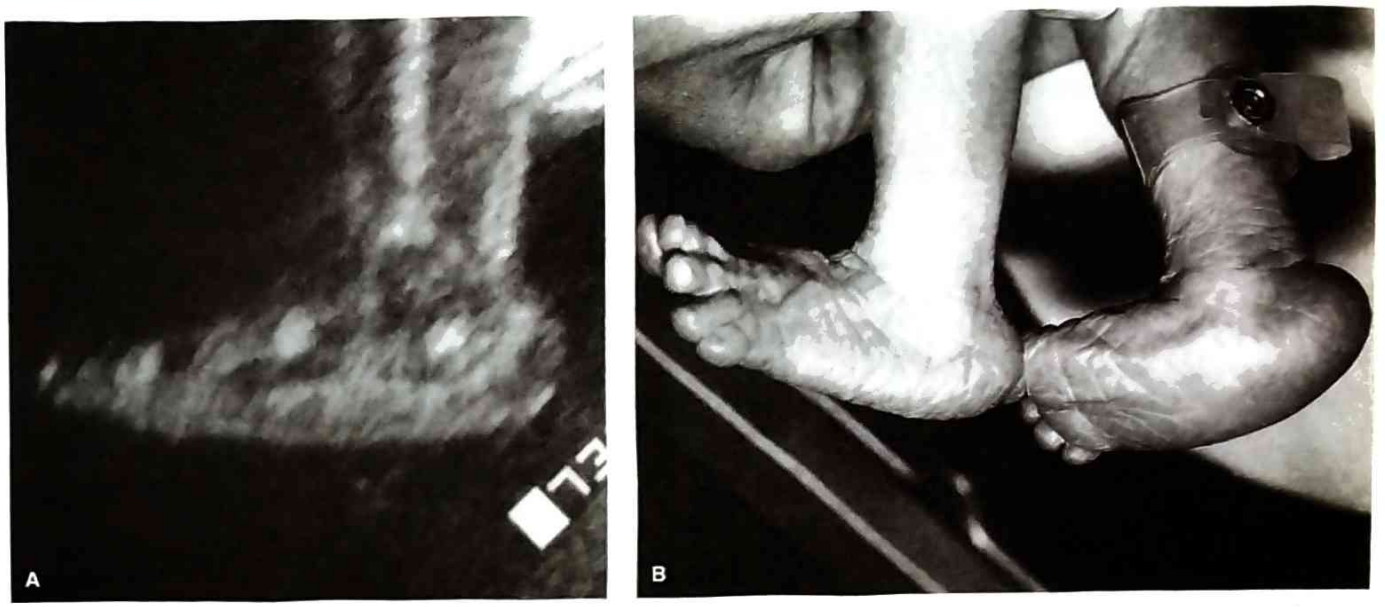
ویژگی	ناهنجاری کروموزومی
نقص قلبی (به ویژه کانال دهلیزی بطنی رایج)	تریزومی ۱۳،۱۸،۲۱
انگشتان روی هم مشت شده	تریزومی ۱۸
هیگرومای کیستیک یا هیدروپس جنینی	تریزومی ۱۳،۱۸،۲۱
انسداد دئودنال	۴۵X (سندرم ترنر)
اگزومفالوس	تریزومی ۱۳،۱۸
پاچنبری	تریزومی ۱۸

سابقه خانوادگی یک ناهنجاری کروموزومی

زوج‌ها ممکن است به دلیل سابقه خانوادگی ناهنجاری کروموزومی، به عنوان مثال، سندرم داون در فرزندان یک خواهر یا برادر یا بازارایی متعادل کروموزومی در خواهر و برادر مراجعه کنند. از آنجا که بیشتر موارد تریزومی ۲۱ در نتیجه عدم تفکیک ایجاد شده اند، نه در نتیجه جابجایی خانوادگی یا سایر نوآرایی‌ها، بیشتر زوج‌ها خطر بیشتری نسبت به جمعیت عمومی ندارند و آزمایشات تهاجمی قبل از تولد نیز تجویز نمی‌شوند. با این حال، هر وضعیت باید با تأیید ماهیت ناهنجاری کروموزومی در فرد مبتلا و در صورتی که این مورد امکان‌پذیر نیست، با آنالیز فوری کروموزوم والدین در معرض خطر، با دقت ارزیابی شود. در جایی که یک تغییر کروموزوم متعادل در اعضای خانواده وجود دارد، آنالیز به راحتی به سایر افراد در معرض خطر ارائه می‌شود و در صورتیکه حاملگی درحال حاضر ادامه داشته باشد ممکن است اقدام فوری ترتیب داده شود. اگر تشخیص داده شود که یکی از والدین دارای یک باز ارایی است، می‌توان آزمایش تهاجمی را در دوران بارداری توصیه کرد.

سابقه خانوادگی یک ناهنجاری تک‌ژنی

در صورتی که والدین قبلاً یک کودک مبتلا داشته‌اند یا اگر یکی از والدین مبتلا بوده و یا سابقه خانوادگی مثبت برای یک ناهنجاری تک‌ژنی دارند که خطر قابل‌توجهی را برای فرزندان ایجاد می‌کند، در این صورت گزینه آزمایش تشخیص پیش از تولد با آنها در میان گذاشته شود. از آنجا که ازمایشات پیش از تولد با خطر سقط جنین همراه است، اکثر زوج‌ها این راه را



شکل ۱۴-۲۰ (A) سونوگرافی در هفته ۱۸ که پاچنبری را نشان می‌دهد و متعاقبا به تریزومی ۱۸ مبتلا شده است. (B) عکس پای یک نوزاد تازه متولد شده با تریزومی ۱۸ (عکس از دکتر D.Rose، بیمارستان شهر، ناتینگهام، انگلستان.)

انتخاب نمی‌کنند مگر اینکه به بارداری آسیب دیده پایان دهند. بنابراین، آزمایش اختلالات تک ژنی در بارداری معمولا فقط برای بیماری‌های ژنتیکی با عواقب جدی یا محدود کننده حیات انجام می‌شود.

سابقه خانوادگی یا دارای کودکی مبتلا، با ناهنجاری‌های ساختاری مادرزادی (Family History of, or Previous Child With, Congenital Structural Abnormalities) مطابق با معاینات ژنتیکی بالینی استاندارد، تهیه یک شجره نامه خانوادگی اساسی و ارزیابی آن باید خطر ناشی از نتایج مطالعات تجربی را امکان پذیر کند. در صورتی‌که خطر در حاملگی افزایش یافته باشد، هیچ آزمایش ژنتیکی نمی‌تواند توصیه شود. در این موارد USS جنینی دقیق و جامع از حدود هفته ۱۶ بارداری به بعد قابل ارائه است. USS و اکو اختصاصی جنین بیشتر بدشکلی‌های جدی جمجمه‌ای، قلبی، کلیوی و اندام‌ها را تشخیص می‌دهند. یک یافته مثبت همیشه به معنای خاتمه‌بارداری (TOP) نیست، بلکه به زوج‌ها اجازه می‌دهد تا برای آینده آماده شوند و به تیم‌های پزشکی این فرصت را می‌دهد تا مدیریت پس از زایمان (postnatal) کودک را برنامه‌ریزی کنند. این رویکرد می‌تواند به همان اندازه برای زوج‌هایی که احتمالاً دارای فرزندی با یک بیماری جدی قلبی، مغزی یا بدشکلی‌های متعدد می‌باشند، و در آن‌ها آزمایش ژنتیک، تشخیصی را شناسایی نکرده است بکار رود، از این رو در مواردی که احتمال وجود آن مطرح است، خطر بروز عود مجدد ممکن است اعمال شود. حتی با آزمایشات وسیع و همه جانبه که اغلب شامل توالی‌یابی اگزوم می‌باشند، دستیابی به یک تشخیص همیشه ممکن نیست. در این زمینه، اسکن دقیق و با جزئیات کامل، اکو جنین، یا MRI مغز ممکن است برای یافتن علائم عود مجدد استفاده شود.

سابقه خانوادگی مشکلات یادگیری تشخیص داده نشده

سناریوی شایع، ارجاع فوری یک زوج باردار است که دارای فرزند یا خویشاوند نزدیک، با یک مشکل یادگیری تشخیص داده نشده، همراه یا بدون ویژگی‌های دیسمورفیک می‌باشند. این موارد معمولا منجر به آزمایش فوری آرایه CGH (شکل ۵-۷) در فرد شاخص، و آزمایش سندرم X شکننده در صورت لزوم می‌شود. به طور فزاینده‌ای، تکنولوژی توالی‌یابی نسل بعدی در این سناریو مورد استفاده قرار خواهد گرفت، درصورتی که نتایج آزمایش آرایه CGH طبیعی و یک ژن واحد به‌عنوان علت مشکل یادگیری مشکوک باشد. به عنوان مثال، در مواردی که از قبل زوجین دارای فرزندی با مشکلات یادگیری شدید باشند، از دانستن اینکه خطر بروز عود مجدد در موارد بیماری‌ها با توارث مغلوب آتوزومی ۱ به ۴، و در موارد جهش ژنی جدید، بسیار کم است ممکن است ناامید شوند.

ناهنجاری‌های شناسایی شده در دوران حاملگی

معرفی گسترده غربالگری پیش از تولد به این معنی است که بسیاری از زوج‌ها در طول بارداری با عدم قطعیت تشخیصی مواجه هستند. موارد شاخص (موارد تشخیصی) برای آزمایش

تهاجمی شامل افزایش خطر در سه ماهه اول، در غربالگری بیوشیمیایی سه ماهه دوم و یافته‌های اسکن غیرطبیعی (مانند ناهنجاری‌های ساختاری یا NT≤ ۳٫۵ میلی‌متر) و خطر افزایش یافته ناشی از NIPT است. اینها شاخصی برای انجام آزمایش QF-PCR جنینی و آنالیز آرایه CGH هستند. یافتن یک ناهنجاری کروموزومی جدی و به طور کلی غیرپایدار، مانند تریزومی ۱۸ یا تری پلوئیدی، معمولاً منجر به خاتمه بارداری می‌شود. با این حال، بسیار معمول است که چنین تصمیمی به دلیل نامشخص بودن پیامدهای بلندمدت بسته به تشخیص یا آنومالی شناسایی شده بسیار دشوار باشد. مشارکت نزدیک و تخصص متخصصین ژنتیک بالینی و مشاوران ژنتیک از طریق این فرآیند، در ارائه اطلاعات پیش آگهی و مشاوره مرتبط باید مورد تاکید قرار گیرد.

سایر عوامل پرخطر

این عوامل عبارتند از خویشاوندی والدین، سابقه بارداری و زایمان ضعیف و برخی بیماری‌های مادر. خویشاوندی خونی والدین خطر ابتلا به اختلال توارثی یا ناهنجاری مادرزادی در کودک را افزایش می‌دهد؛ در نتیجه، در صورتی که والدین نگران باشند می‌توان USS با جزئیات زیاد را برای رد ناهنجاری‌های ساختمانی جدی مطرح نمود. همچنین ممکن است در نظر گرفتن آزمایش ناقلی برای هر بیماری مغلوب شایع مرتبط با مسائل قومیتی و سابقه خانوادگی زوج مناسب باشد. سابقه بارداری ضعیف، مانند سقط مکرر یا مرده‌زایی بدون دلیل قبلی، نیز نشانه‌ای برای نظارت بر بارداری‌های بعدی، از جمله USS با جزئیات زیاد و دقیق است. سابقه سه یا تعداد بیشتری سقط توجیه‌نشده و بدون علت را می‌توان با آنالیز ژنتیکی جهت جستجو بازآرایی کروموزومی نظیر جابه‌جایی یا واژگونی مورد ارزیابی قرار داد. در حال حاضر توسط کالج سلطنتی متخصصین زنان و زایمان (RCOG) توصیه می‌شود که این آنالیز بر روی محصولات لقاح، در صورتی که نتایج نشان دهند که والدین ممکن است دارای یک بازآرایی کروموزومی متعادل باشند، با پیگیری والدین انجام شود. همانند آزمایشات پیش از تولد، این آزمایش معمولاً شامل QF-PCR و به دنبال آن آرایه CGH است. بیماری‌های مادری، مانند دیابت شیرین کنترل نشده یا صرع که با داروهای ضد تشنج مانند والپروئات سدیم درمان می‌شود نیز به دلیل افزایش خطر ناهنجاری‌های ساختاری جنین، شاخصی برای USS با جزئیات زیاد و دقیق می‌باشند.

مشکلات ویژه در تشخیص پیش از تولد

اهمیت نتیجه آزمایش پیش از تولد اغلب مشخص است، اما شرایطی ایجاد می‌شود که ممکن است مشکلات عمده‌ای در جهت تفسیر این نتایج ایجاد کند. همچنین زمانی که آزمایش تشخیصی ناموفق باشد یا نتیجه غیرمنتظره‌ای به دست آید، مشکلاتی نیز رخ می‌دهد.

عدم موفقیت در کسب نمونه یا شکست در کشت

مهم است که هر زنی که تحت یکی از این روش‌های تهاجمی قرار می‌گیرد، از این احتمال آگاه شود که در مواقعی، کسب نمونه مناسب غیرممکن است یا سلول‌های به‌دست‌آمده متعاقباً رشد نمی‌کنند. خوشبختانه، خطر وقوع هر یک از این رویدادها کمتر از ۱% می‌باشد.

یک نتیجه کروموزومی مبهم

تقریباً در ۱% موارد، CVS شواهد آشکاری از موزائیسم کروموزومی، یعنی وجود دو یا چند رده سلولی با ترکیب کروموزومی مختلف را نشان می‌دهد. این موضوع می‌تواند به دلایل مختلفی رخ دهد:

۱. نمونه توسط سلول‌های مادر آلوده شده است. این احتمال در سلول‌های کشت داده شده بیشتر از نمونه‌های گرفته شده مستقیم است.

۲. موزاییسم یک آرتیفکت کشت است. معمولاً بیش از یک کشت سلولی به‌طور همزمان برای کمک به حل سریع این مشکل ایجاد می‌شود. اگر موزاییسم فقط در یک کشت سلول وجود داشته باشد، بنابراین احتمالاً مصنوعی یا آرتیفکت است که کاریوتیپ واقعی جنین را منعکس نمی‌کند.

۳. موزاییسم محدود به بخشی از جفت می‌باشد که به عنوان موزاییسم محدود به جفت (CPM) شناخته می‌شود. این حالت به‌دلیل خطایی در میتوز در زمان تشکیل و نمو تروفوبلاست رخ می‌دهد. اگرچه این امر هیچ پیامد و عارضه‌ای برای وضعیت کروموزومی جنین ندارد، اما می‌تواند بر بارداری تأثیر بگذارد زیرا جفت ممکن است به طور مؤثر عمل نکند و منجر به محدودیت رشد در سه ماهه دوم و سوم شود.

۴. موزائیسم جنینی حقیقی وجود داشته باشد.

در مورد آمنیوسنتز، در اکثر آزمایشگاه‌ها، ایجاد بیش از یک کشت مجزا معمول است. اگر یک سلول غیرطبیعی تنها در یک کشت مورد شناسایی قرار گرفت، وجود یک حالت مصنوعی در

کشت فرض می‌شود، که موزائیسم سطح ۱ یا موزائیسم کاذب نامیده می‌شود. در صورتی که این موزائیسم به دو یا چند سلول در دو یا چند کشت توسعه یابد، به عنوان دلیل و مدرکی از موزاییسم حقیقی یا آنچه به عنوان موزائیسم سطح ۳ شناخته می‌شود، در نظر گرفته می‌شود. دشوارترین حالت برای تفسیر زمانی است که موزاییسم در دو یا چند سلول فقط در یک محیط کشت وجود داشته باشد که به آن موزائیسم سطح ۲ گفته می‌شود. به احتمال زیاد نشان دهنده یک حالت مصنوعی در کشت است، اما تا ۲۰% احتمال موزاییسم واقعی جنین وجود دارد. برای رفع ابهامات موزاییسم کروموزومی در بافت CV کشت داده شده، ممکن است ضروری باشد که آمنیوسنتز انجام شود. در صورتی که آزمایش اخیر همراه با نتیجه کروموزومی طبیعی باشد، معمولاً نتیجه می‌گیریم که نتایج اولیه نشان دهنده CPM است. مشاوره در این شرایط ممکن است بسیار دشوار باشد. اگر موزائیسم حقیقی تایید شود، پیش بینی عواقب فنوتیپی برای نوزاد بسیار دشوار است، که بستگی به سطح موزاییسم در بافت‌های مختلف دارد. در تئوری، نمونه‌برداری از خون جنین را می‌توان برای آنالیز بیشتر کروموزوم انجام داد، اگرچه این اطلاعات مضاعف محدودی را ارائه می‌دهد و با توجه به خطرات مرتبط به ندرت انجام می‌شود. هر راهکاری که والدین انتخاب کنند، چه تصمیم به خاتمه یا ادامه بارداری داشته باشند، مهم است که بافت (خون، پوست یا جفت) در زمان زایمان، تهیه گردد تا اهمیت یافته‌های دوران بارداری مشخص شود.

یک نتیجه کروموزومی غیرمنتظره

چهار نوع مختلف از نتایج کروموزومی غیرمنتظره ممکن است رخ دهد، که هر کدام معمولاً نیاز به مشاوره ژنتیک تخصصی و دقیق دارند.

یک ناهنجاری کروموزومی تعدادی متفاوت

اگرچه اکثر روش‌های تهاجمی (یعنی CVS و آمنیوسنتز) به دلیل افزایش خطر تریزومی (۱۳، ۱۸ یا ۲۱) که در نتیجه غربالگری سه ماهه اول شناسایی شده انجام می‌شود، ممکن است یک ناهنجاری کروموزومی غیر از این سه تریزومی یاد شده یافته شود. به عنوان مثال یک آنیوپلوئیدی کروموزوم جنسی (۴۵ ,X ۴۷ ,XXX ۴۷ ,XXY ۴۷ ,XYY). آنیوپلوئیدی‌های کروموزوم جنسی باعث ایجاد چالش‌های مشاوره‌ای می‌شود. دربرداشتن تمام نتایج احتمالی آزمایش به‌طور همزمان با پروسه آزمایش، حتی در موارد شایع‌تر بسیار دشوار است، بنابراین هنگامی که نتایجی مانند سندرم ترنر (۴۵ X) یا سندرم کلاین فلتر (۴۷ XXY) به دست می‌آید، ضروری است که به والدین جزئیات کاملی از ماهیت و پیامدهای تشخیص ارائه شود. هنگامی که مشاوره بی‌طرفانه و آگاهی‌بخش در دسترس باشد، کمتر از ۵۰% از والدین یک جنین مبتلا به تشخیص اتفاقی ناهنجاری کروموزوم جنسی، مبادرت به خاتمه بارداری می‌کنند.

یک بازآرایی ساختاری کروموزومی

دومین موقعیت دشوار، کشف یک بازآرایی کروموزومی متعادل اشکار مانند یک واژگونی یا جابجایی در جنین است. درصورتی که آنالیز کروموزوم‌های والدین نشان دهد که یکی از والدین بازآرایی کروموزومی ساختاری مشابهی دارد، می‌توان به آنها این اطمینان را داد که احتمال ایجاد مشکل در کودک بسیار کم است. با این حال، اگر این به‌عنوان یک رخداد از نو (de novo) در جنین ایجاد شده باشد، ۵ تا ۱۰% احتمال دارد که جنین دارای یک بازآرایی نامتعادل به‌همراه ناهنجاری‌های فیزیکی و یا تاخیر در رشد باشد. این مشکل باید تا حد زیادی با استفاده از آرایه CGH به جای استفاده از کاریوتایپ در شرایط پیش از تولد برطرف شود. آرایه CGH یک بازآرایی متعادل را تشخیص نمی‌دهد، اما محصولات یک بازآرایی نامتعادل را شناسایی می‌کند که باعث انجام آزمایشات بیشتر والدین می‌شود. اگر در یکی از والدین بازآرایی مشاهده شود، خانواده بزرگ (اقوام درجه دوم) باید مورد بررسی قرار گیرد.

وجود کروموزوم مارکر

موقعیت دشوار دیگر یافتن یک کروموزوم مارکر اضافی کوچک است، یعنی یک قطعه کروموزومی کوچک که هویت خاص آن را نمی‌توان با تکنیک‌های سیتوژنتیکی مرسوم تعیین کرد. در صورتی که این قطعه در یکی از والدین یافت شود، بعید به نظر می‌رسد که برای جنین اهمیتی داشته باشد، از طرف دیگر، در صورتی که این قطعه یک یافته بصورت از نو (de novo) باشد، تا ۱۵% احتمال دارد که جنین از نظر فنوتیپی غیرطبیعی باشد. زمانی که کروموزوم مارکر حاوی قطعات ماهواره‌ای باشد یا عمدتاً از هتروکروماتین تشکیل شده باشد، این خطر کمتر از حالتی است که ماهواره نداشته باشد و بیشتر از یوکروماتین تشکیل شده باشد. در دسترس بودن هیبریداسیون فلورسانس درجا (FISH) و آرایه CGH (شکل ۵-۷) به این معنی است که منشا کروموزوم مارکر را اغلب می‌توان به طور اختصاصی‌تری تعیین نمود، که ممکن است

به تفسیر پیش آگهی کمک کند. شایع ترین ناهنجاری منفرد از این نوع، کروموزوم مارکر ۱۵ است.

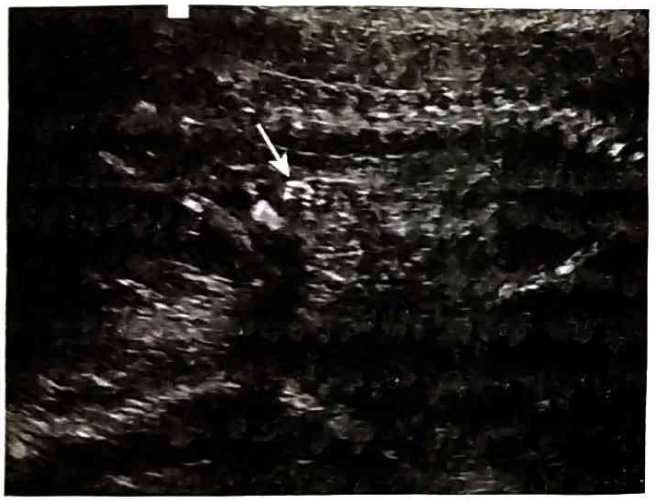
یک یافته اتفاقی

دستورالعمل‌های واضحی برای گزارش آرایه CGH پیش از تولد وجود دارد، و در یافته‌های ویژه، مکان‌های مستعد عصبی (به عنوان مثال، حذف‌های ۱۵q۱۱) نمونه خوبی هستند که به طور معمول در شرایط پیش از تولد گزارش نمی‌شوند. با این حال، مواردی وجود دارد که حتی اگر توضیحی برای غیرطبیعی بودن آزمایش‌های تهاجمی نباشند، یافته‌های مرتبط با جنین یا خانواده گزارش می‌شوند. یک مثال خوب شناسایی حذف کروموزوم X شامل ژن دیستروفین در جنین دختر است، بنابراین وضعیت ناقل دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) را تایید می‌کند. گزارش این امر امکان آزمایش مادر را فراهم می‌کند، که ممکن است به حاملگی‌های پسر در آینده مرتبط باشد، غربالگری قلبی را نیزدر زنان ناقل امکان پذیر می‌سازد و همچنین زمانی که فرد دارای فرزندان خود می‌باشد، اهمیت دارد.

مارکرهای اولتراسونوگرافی غیرقطعی (Ultrasonographic "Soft" Markers)

USS پیشرفته و پیچیده منجر به شناسایی آنومالی‌های جزئی در جنین شده است که اهمیت آنها همیشه مشخص نیست. به عنوان مثال، کیست‌های شبکه مویرگی گاهی در بطن‌های مغزی در حال تکوین در اواسط سه ماه دوم دیده می‌شوند (شکل ۲۰-۱۵). در ابتدا تصور می‌شد که اینها همیشه با داشتن تریزومی ۱۸ در جنین مرتبط می‌باشند، اما در واقع اغلب در جنین‌های طبیعی وجود دارند، اگرچه اگر بزرگ باشند و خود به خود برطرف نشوند ممکن است با یک ناهنجاری کروموزومی همراه باشند. افزایش اکوژنیسیته روده جنین (شکل ۲۰-۱۶) در ارتباط با فیبروز کیستیک (CF)، این حالت معادل پیش از تولد مکونیوم ایلئوس، گزارش شده است. گزارش‌های اولیه نشان می‌دهد که این یافته می‌تواند خطری تا ۱۰% برای جنین ابتلا به CF داشته باشد، اما اکنون مشخص شده است که این خطر احتمالاً از ۱ تا ۲% بیشتر نیست. یافته‌های جدید اولتراسونوگرافی از این نوع اغلب مارکرهای غیرقطعی نامیده می‌شوند و یک رویکرد محتاطانه برای تفسیر از جمله اسکن‌های متوالی مناسب است.

شکل ۱۵-۲۰: اولتراسونوگرام مغز جنینی که کیست‌های دو طرفه شبکه مویرگی (پیکان‌ها) را نشان می‌دهد.



شکل ۱۶-۲۰: روده اکوژنیک. نواحی از روده، سیگنالی را نشان می‌دهند که بطور غیرمعمول بالا است (پیکان). این یافته گاهی اوقات نشانه‌ای از مکونیوم ایلئوس است که در فیبروز کیستیک دیده می‌شود.

خاتمه بارداری

در اکثر کشورهای توسعه‌یافته، وجود یک ناهنجاری جدی جنینی یک شاخص قابل‌قبول قانونی برای خاتمه بارداری (TOP) است. با این وجود، این به معنی یک انتخاب ساده نیست. به تمام زوج‌هایی که تحت آزمایش پیش از تولد قرار می‌گیرند، چه تهاجمی یا غیر تهاجمی، باید قبل از انجام آزمایش، اطلاعاتی در مورد جنبه‌های عملی TOP ارائه شود. این اطلاعات باید شامل توضیحی در هر دو مورد، خاتمه پزشکی و جراحی باشد. به طور سنتی، خاتمه بارداری با جراحی (از طریق آسپیراسیون خلاء)، که تحت بیهوشی عمومی انجام می‌شد، تنها در سه ماهه اول در دسترس بود، که در حال حاضر به طور کلی تا ۱۵ هفته

در دسترس است، اگرچه بین خدمات تفاوت وجود دارد. به طور فزاینده‌ای، خاتمه‌های بواسطه جراحی در سه ماهه دوم با روشی به نام اتساع و تهی سازی ارائه می‌شود. در خاتمه‌های پزشکی از میفپریستون و میزوپروستول به عنوان وسیله‌ای برای القای زایمان استفاده می‌کنند که رایج‌ترین روش مورد استفاده در انگلستان است. RCOG سقط جنین را قبل از خاتمه در هفته ۲۲ بارداری و بعد از آن توصیه می‌کند.

تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی

در مورد بسیاری از زوج‌ها توجه به تشخیص پیش از تولد، همراه با دیدگاهی برای خاتمه احتمالی حاملگی، بسیار دشوار است. تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی (PGD)، برای برخی از زوج‌ها جایگزین قابل قبولی است. دومین گروه بزرگ از انتخاب کنندگان PGD کسانی هستند که مبتلابه باروری ضعیف یا ناباروری می‌باشند که مایل هستند تولید مثل کمکی را با آزمایش ژنتیکی بر روی رویان اولیه ترکیب کنند. در این روش، زنان هورمون‌هایی را برای القای تخمک گذاری زیاد دریافت میکنند و سپس اووسیت‌ها از طریق دهانه رحم، تحت آرام بخش و هدایت اولتراسونوگرافی جمع‌آوری می‌شوند. اسپرم‌های متحرک از یک نمونه مایع منی در کشت به اووسیت‌ها اضافه می‌شود (لقاح آزمایشگاهی [IVF] - همان روشی که برای ناباروری ابداع شده است) و برای انجام لقاح انکوبه می‌شوند، یا معمولاً لقاح با استفاده از تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) انجام می‌شود. در مرحله هشت سلولی (بلاستوسیست)، جنین اولیه بیوپسی می‌شود و یک یا گاهی دو سلول (بلاستومر) برای آنالیز برداشته می‌شود. به هر شکلی که آنالیز ژنتیکی انجام شود، توجه به این نکته ضروری است که این بررسی یک احتمال عملی بر روی مواد ژنومی از یک سلول می‌باشد، و در بسیاری از موارد آنالیز با استفاده از روش تکثیر ژنوم به نام تکثیر جایگزینی‌های چندگانه و مارکرهای هاپلوتیپ، تهیه هاپلوتایپ ژنتیکی پیش از لانه گزینی، صورت می‌گیرد که این روش‌ها در سال ۲۰۰۶ پیشگام بوده‌اند. این تکنیک منشأ والدینی آلل‌های ارثی را نشان می‌دهد و آسیب‌پذیری در برابر آلودگی توسط DNA خارجی و همچنین مشکل حذف آلل را کاهش می‌دهد، بنابراین کارایی را به طور قابل توجهی بهبود می‌بخشد. از میان رویان‌های مورد آزمایش، یک یا دو جنین که هر دو سالم هستند و تحت تأثیر اختلالی قرار نگرفته‌اند، دوباره به رحم مادر منتقل می‌شوند. پس از آن، لانه گزینی باید برای یک بارداری موفق اتفاق بیفتد، و این یک مانع بزرگ می‌باشد، میزان موفقیت این روش حتی در بهترین مراکز فقط در حدود ۳۰% در هر دوره درمان است، اگرچه این روند همچنان در حال بهبود است. یکی از انواع این روش‌ها برداشت گویچه قطبی اول و اغلب دوم از اووسیت بارور نشده است که در زیر زونا پلوسیدا قرار دارد. از آنجایی که اولین گویچه قطبی به سرعت تخریب می‌شود، آنالیز در عرض ۶ ساعت پس از بازیابی ضروری است. آنالیز گویچه‌های قطبی یک روش غیرمستقیم برای تعیین ژنوتیپ است زیرا اووسیت و جسم قطبی اولیه در طول میوز I از یکدیگر جدا می‌شوند و بنابراین شامل اعضای مختلف از هر یک از جفت کروموزوم همولوگ می‌باشند. در بریتانیا، مراکز باید مجوز انجام PGD را داشته باشند که تحت نظارت سازمان باروری و جنین شناسی انسانی (HFEA) قرار دارد. از نظر آماری، تأثیر PGD تا به امروز اندک بوده است. بزرگترین مرکز بریتانیا که از سال ۱۹۹۷ مجوز دارد، بیش از ۶۰% از چرخه‌های PGD انگلستان را در دست دارد، بیش از ۱۰۰۰ نوزاد به دنبال PGD موفقیت آمیز متولد شده‌اند (اطلاعات ۲۰۱۸) و آزمایش‌هایی برای بیش از ۳۰۰ بیماری ژنتیکی، که مثال‌هایی از آنها در جدول ۲۰-۴ نشان داده شده است. هر بیماری به مجوز HFEA برای PGD نیاز دارد که بیش از ۶۰۰ مورد از آن در حال حاضر وجود دارد. شایع‌ترین علل ارجاع برای ناهنجاری‌های تک ژنی شامل CF، دیستروفی میوتونی، بیماری هانتینگتون، بتا تالاسمی، آتروفی عضلانی-نخاعی و سندرم X شکننده می‌باشند. روش شناسایی آلل‌های طبیعی و غیر طبیعی در این حالات و آنالیز پیوستگی DNA، در صورت لزوم، PCR است. انتخاب جنسیت در مورد بیماری‌های جدی وابسته به X در مواردی مجاز است که آنالیز تک ژنی ممکن نباشد. با این حال، بزرگ‌ترین گروه ارجاع برای PGD، ناهنجاری‌های کروموزومی، به‌ویژه جابه‌جایی‌های متقابل و رابرتسونین است. در سال‌های اخیر، PGD در موارد نادری نه تنها برای انتخاب جنین‌های غیرمبتلایی که حاملگی در آن در معرض خطر ناهنجاری ژنتیکی قرار دارد، استفاده می‌شود بلکه همچنین برای سازگاری با نوع بافتی آنتی‌ژن لکوسیتی انسانی (HLA) به طوری که کودک جدید بتواند به عنوان اهداکننده مغز استخوان برای خواهر یا برادر بزرگتر، بعنوان مثال برای کم خونی فانکونی عمل کند. بحث اخلاقی پیرامون این موارد به اصطلاح 'خواهر و برادر ناجی' در فصل ۲۲ بیشتر مورد بررسی قرار می‌گیرد. با استفاده از روش‌های ریزدستکاری پیشرفت بیشتری حاصل شده که همراه با توجه زیادی بوده است. برای حل مشکل بیماری‌های

ژنتیکی ویرانگر ناشی از جهش در ژنوم میتوکندریایی (که احتمال عود مجدد ممکن است تا ۱۰۰% باشد)، می‌توان هسته اووسیت از مادر ژنتیکی (حامل جهش میتوکندریایی) را بازیابی کرده و در اووسیت اهدایی که هسته از آن خارج شده است منتقل کرد. این فناوری جایگزینی هسته‌ای سلولی است، مشابه آنچه در آزمایش‌های کلونینگ تولیدمثلی در حیوانات استفاده می‌شود (گوسفند «دالی»)، و در سال ۲۰۱۵ در بریتانیا قانونی شد. مناقشه‌های اخلاقی توسط صدای رسانه‌ها تحت عنوان نوزادان سه والد، حمایت شده است؛ به طوریکه مقدار نمونه DNA اهدایی ۰/۰۰۵% از کل ماده را تشکیل می‌دهد. بخشی از نگرانی‌ها به پتانسیل انتقال از رده مادری میتوکندری‌های اهدایی به نسل‌های آینده مربوط می‌شود.

کمک باروری و کاربردهای آن در بیماری‌های ژنتیکی

لقاح آزمایشگاهی (In Vitro Fertilization)

از سال ۱۹۷۸ که این روش منجر به تولد اولین نوزاد شد، میلیون‌ها نوزاد در سراسر جهان توسط IVF متولد شده‌اند. شاخص درمان در اکثر موارد باروری ضعیف است که در حال حاضر از هر هفت زوج یک زوج را تحت تاثیر قرار می‌دهد. در برخی از کشورهای غربی، ۱ تا ۳% از کل تولدها نتیجه فناوری‌های کمک باروری (ARTs) است. بنابراین، گروه کودکانی که با این روش بارداری متولد می‌شوند، زیاد است، و شواهدی جمع آوری شده است که نشان می‌دهد خطر نقایص مادرزادی در مقایسه با جمعیت عمومی که به طور طبیعی باروری رخ می‌دهد، ۳۰ تا ۴۰% افزایش می‌یابد، بیش از ۵۰% کودکان به احتمال زیاد برای سن حاملگی (SGA) کوچک هستند. به طور خاص، افزایش اندکی در برخی از بیماری‌های اپی ژنتیکی به دلیل نقش گذاری ژنومی معیوب مشاهده شده است، از جمله سندرم بِک ویت-ویدمن و آنجلمن و سندرم هیپومتیلاسیون؛ اگرچه مکانیسم‌های احتمالی هنوز مشخص نیستند. در موارد مورد مطالعه، فقدان نقش گذاری در لکوس KCNQ1OT1 (به شکل ۶-۲۷ توجه کنید) در مورد سندرم بِک ویت-ویدمن و در لکوس SNRPN (توجه کنید به شکل ۶-۲۳) در مورد سندرم آنجلمن مورد مشاهده قرار گرفتند. هیچ تفاوت نقش گذاری مشخصی، افزایش نوزادان SGA که توسط ICSI متولد شده‌اند را توضیح نمی‌دهد. رویدادهای اپی ژنتیک در حول و حوش زمان لقاح و لانه گزینی برای تکوین طبیعی بسیار مهم هستند. در صورتی که افزایش

جدول ٤-٢٠ برخی از بیماری‌هایی که تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی برای آنها استفاده شده و در دسترس است

نحوه وراثت	بیماری
اتوزومال غالب (AD)	-شارکوت ماری توث (Charcot Marie Tooth)
	-پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (Familial adenomatous polyposis)
	-بیماری هانتینگتون (Huntington disease)
	-سندرم مارفان (Marfan syndrome)
	-دیستروفی میتونی (Myotonic dystrophy)
	-نوروفیبروماتوز (Neurofibromatosis)
	-استئوژنز ایمپرفکتا (Osteogenesis imperfecta)
	-توبروC اسکلروزیس (Tuberous sclerosis)
	BRCA1 + BRCA2 -
اتوزومال مغلوب (AR)	-بتا تالاسمی (β-Thalassemia)
	-فیبروز کیستی (Cystic fibrosis)
	-اپیدرمولیز بولوزا (Epidermolysis bullosa)
	-بیماری گوشه (Gaucher disease)
	-بیماری سلول داسی شکل (Sickle cell disease)
	-آتروفی عضلانی نخاعی (Spinal muscular atrophy)
	-بیماری تای ساکس (Tay Sachs disease)
وابسته به X	-سندرم آلپورت (Alport syndrome)
	-دیستروفی عضلانی دوشن (DMD)
	-سندرم هانتر (Hunter syndrome)
	-سندرم کندی (Kennedy syndrome)
	-سندرم X شکننده (Fragile X syndrome)
وابسته به X:	DMD -
تعیین جنسیت	-نقص اورنیتین ترانس کاربامیلاز
	-اینکانتیا پیگمنتی (Incontinentia pigmenti)
میتوکندریایی	MELAS
کروموزومی	-جابه‌جایی رابرتسونین
	-جابجایی‌های متقابل
	-وارونگی‌ها، حذف‌ها

خطر قطعی بیماری‌ها ناشی از نقش گذاری غیرطبیعی به‌دنبال ART وجود داشته باشد، ممکن است تا حدی به زمان طولانی‌تر کشت رویان مربوط شود، که در کلینیک‌های ناباروری به روندی رایج تبدیل شده است. به‌جای انتقال جنین‌های مرحله تسهیم، اکنون انتقال بلاستوسیست‌ها معمول‌تر است، که امکان انتخاب جنین‌های سالم‌تر را فراهم می‌کند. هرچند، در مدل‌های حیوانی

نشان داده شده است که کشت آزمایشگاهی (در شیشه) بر میزان نقش گذاری و بیان ژن و در نتیجه پتانسیل تکوین طبیعی تأثیر می‌گذارد.

تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم

همانطور که گفته شد، این تکنیک به‌عنوان بخشی از IVF و به‌صورت ترکیب با PGD به‌کار می‌رود، با این وجود کاربرد اصلی تزریق مستقیم اسپرم به درون تخمک، باروری ضعیف مردان به دلیل تعداد کم اسپرم، تحرک ضعیف اسپرم، مورفولوژی غیر طبیعی اسپرم، یا انسداد مکانیکی عبور اسپرم در امتداد مجرای وازدفران است. ناهنجاری‌های کروموزومی یا بازآرایی در حدود ۵% از مردانی که ICSI برای آنها مناسب است و ۱۰ تا ۱۲% از مردان مبتلا به آزواسپرمی یا اولیگواسپرمی شدید مشاهده شده است. به عنوان مثال می‌توان به جابجایی رابرت‌سونین ۱۳:۱۴ و حذف‌های کروموزوم Y اشاره کرد. برای مردان مبتلا به آزواسپرمی یا الیگواسپرمی شدید، کاریوتایپ باید بررسی شود، از جمله استفاده از تکنیک‌های مولکولی که به دنبال حذف‌های Y تحت میکروسکوپی هستند. در افراد مبتلا به انسداد مکانیکی به دلیل عدم وجود مادرزادی دو طرفه مجرای وازدفران (CBAVD)، نسبت قابل توجهی دارای جهش‌های CF هستند. ICSI به مردان مبتلا به CBAVD و همچنین افراد مبتلا به سندرم کلاین فلتر، به دنبال آسپیراسیون اسپرم بیضه، امید می‌دهد. برخی از ناهنجاری‌های کروموزومی در مردان ممکن است قابل وراثت باشند، به ویژه آنهایی که کروموزوم‌های جنسی را درگیر می‌کنند و افزایش اندکی اما قطعی در ناهنجاری‌های کروموزومی در فرزندان (۱٫۶%) وجود دارد.

اسپرم اهدایی

به عنوان راهی برای کمک به درمان ناباروری مردان، یا اجتناب از خطر یک بیماری ژنتیکی، اهدای اسپرم (DI) از دهه ۱۹۵۰ مورد استفاده قرار می‌گیرد. هرچند به تازگی آگاهی از موضوعات ژنتیک پزشکی وارد عمل شده است. به دنبال مواردی از کودکانی که توسط DI متولد شدند، متعاقباً مشخص شد که دارای اختلالات کروموزومی متعادل یا نامتعادل، یا در برخی موارد دارای CF (که نشان می‌دهد اهداکننده اسپرم ناقل CF بوده است) هستند. غربالگری اهداکنندگان اسپرم برای جهش‌های CF و بازآرایی کروموزومی در بسیاری از کشورها به یک روش معمول تبدیل شده است. این موضوع در سال ۲۰۰۰ توسط انجمن آندرولوژی بریتانیا پیشنهاد شد. در هلند از یک دهنده اسپرم برای تولد ۱۸ فرزند استفاده شد که منجر به یک ناهنجاری اتوزومال غالب تحلیل عصبی با بروز دیرهنگام (یکی از آتاکسی‌های مخچه نخاعی) شد، بنابراین نشان می‌دهد که تمام ۱۸ فرزند در معرض خطر ۵۰ درصدی برای ابتلا به این بیماری قرار دارند. این موضوع منجر به اجرای این قانون شد که اسپرم یک اهداکننده نباید بیش از ۱۰ بار استفاده شود، که قبل از این تجربه تا ۲۵ بار امکان استفاده بود. در بریتانیا، مردان بالای ۴۰ سال نمی‌توانند اهداکننده باشند، زیرا خطر کم اما درحال افزایشی برای ایجاد جهش‌های رده زایشی جدید در اسپرم با افزایش سن پدر وجود دارد. البته، غربالگری اهداکننده برای همه جهش‌های احتمالی ممکن نیست، اما این موارد برای برجسته کردن تضاد بالقوه بین درمان ناباروری (یا بیماری ژنتیکی) توسط DI و نگرانی زیاد در خصوص سلامتی کودک متولد شده است. چیزی که در این خصوص بیشتر مورد بحث قرار دارد در مورد میزان اطلاعاتی که باید به کودکان DI در مورد پدران ژنتیکی خود داده شود، است و قانون در سراسر جهان متفاوت است. تمامی این موارد به‌شکل برابری در مورد زنانی صادق است که دهنده تخمک هستند.

کمک‌های باروری و قانون

در ایالات متحده، هیچ قانون فدرالی برای نظارت بر کمک‌های باروری وجود ندارد به جز این الزام که نتایج IVF و ICSI باید گزارش شوند. در بریتانیا، مقررات سختگیرانه از طریق HFEA بر اساس قانون باروری در انسان و جنین شناسی ۱۹۹۰ (به روز شده در سال ۲۰۰۸) اعمال می‌شود. HFEA به وزیر بهداشت گزارش می‌دهد، مجوزها را صادر می‌کند و بازرسی از مراکز ثبت شده را ترتیب می‌دهد. مجوزهای مختلفی برای درمان (کادر ۲-۲۰)، ذخیره‌سازی (گامت‌ها و جنین‌ها) و تحقیقات (روی جنین‌های انسانی در شرایط آزمایشگاهی) صادر شده است. اسناد مربوط به تمامی دوره‌های درمانی و کودکان متولد شده توسط IVF و استفاده از گامت‌های اهدایی، می‌بایست نگهداری شوند. تحقیقات مجاز تحت این مجوز درمان ناباروری، افزایش دانش در مورد نقایص مادرزادی، سقط جنین، آزمایشات ژنتیکی بر روی رویان، تکوین اولیه جنین و درمان احتمالی بیماری‌های جدی را پوشش می‌دهد.

روش‌های غیرتهاجمی تشخیص پیش از تولد (NIPT)

در آغاز قرن نوزدهم کشف شد که سلولهای جنینی وارد

گردش خون مادر می‌شوند، اما وجود DNA آزاد شده از سلول با منشا جنینی (cff DNA) مشتق شده از تروفوبلاست جفتی در پلاسمای خون مادران باردار تا سال ۱۹۹۷ مشخص نشد (شکل ۱۷-۲۰). این یافته‌ی حقیقی در ابتدا در حرفه بالینی در اوایل هفته ۶ تا ۷ بارداری برای تعیین جنسیت جنین با تشخیص توالی DNA کروزوم Y و ژن Rhesus D جنین مورد استفاده قرار گرفت. تعیین زودهنگام جنسیت جنین از نظر بالینی در بارداری‌های در معرض خطر بیماری‌های مغلوب وابسته به X مفید است و همچنین امکان کاهش ۵۰ درصدی نیاز به آزمایش تهاجمی را فراهم می‌کند. مشکل آنالیز cffDNA جداسازی آن است زیرا ۸۰ تا ۹۰% آن را DNA آزاد شده از سلول با منشاء مادری تشکیل می‌دهد. فقدان DNA کروموزوم Y ممکن است نشان‌دهنده این باشد که جنین مونث است یا اینکه مقدار DNA جنین بسیار کم است. این مشکل با استفاده از Real Time PCR برای تعیین کمی مقدار DNA جنین یا DNA کل موجود در پلاسما، برطرف می‌شود. تکنیک‌های تشخیصی برای سندرم داون و دیگر بیماری‌های تریزومی رایج در جنین با سرعت بالایی پیشرفت داشته است. در این مورد، چالش در تمایز بین یک نمونه DNA است که در آن ساختار جنینی دارای سه نسخه از کروموزوم ۲۱ بوده درحالیکه در DNA آزاد سلولی مادری دو کپی از کروموزوم ۲۱ یافت می‌شود. این یافته با استفاده از فناوری توالی‌یابی گسترده و موازی شاتگان همراه با آنالیز داده‌های پیچیده توالی‌یابی به دست آمده است. اساساً، میلیون‌ها قطعه کوچک cffDNA (که شامل کروموزوم رندوم و یک کروموزوم مد نظر ما می‌باشد) از پلاسمای مادر (شامل DNA آزادشده سلول مادری و جنینی است) تکثیر و توالی‌یابی می‌شوند. سپس قطعات بر روی ژنوم انسان نقشه‌برداری می‌شوند و بر مبنای فراوانی یا چگالی آنها در امتداد هر کروموزوم مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرند، که امکان تشخیص سندرم داون، که قطعات کروموزوم ۲۱ اضافی مشاهده می‌شود، در جنین را فراهم می‌کند و به همین ترتیب می‌توان از این تکنیک برای یافتن سایر آنوپلوئیدی‌های شایع استفاده نمود. مطالعات، دقت این تکنیک را ۹۹% برای تریزومی ۲۱، ۹۶% برای تریزومی ۱۸ و ۹۱% را برای تریزومی ۱۳ نشان داده است. همانطور که قبلاً بحث شد، جایگزینی غربالگری حاملگی اولیه فعلی صرفاً با NIPT پرهزینه خواهد بود و به قیمت روش‌های غربالگری فعلی تمام می‌شود. با این حال، NIPT بدون شک به بخشی ضروری از غربالگری معمول در ترکیب با آن تست‌هایی که از قبل در دسترس هستند تبدیل خواهد شد، و محاسبه شده

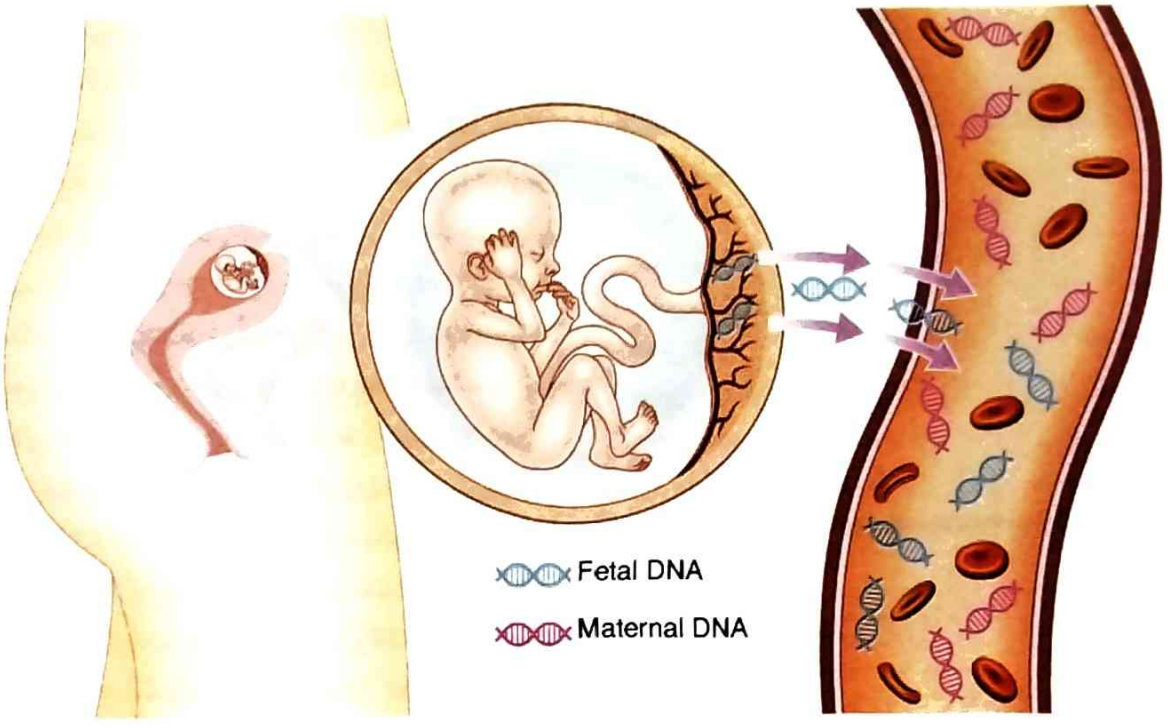
کادر ۲-۲۰ درمان‌های کمک به بارداری که نیاز به مجوز از سازمان باروری و جنین‌شناسی انسان دارند

لقاح آزمایشگاهی (IVF)
تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)
تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی (PGD)
درمان اهدای میتوکندریایی
اهدای اسپرم
اهدای تخمک
اهدای جنین
رحم جایگزین (Surrogacy)

است که هنگام استفاده برای جایگزینی CVS/آمنیوسنتز پس از نتیجه آزمایش ترکیبی سه ماهه اول پرخطر (۱:۱۵۰≤ خطر تریزومی) مقرون به صرفه است. مهم است که به یاد داشته باشید که NIPT یک آزمایش غربالگری است و نباید برای تأیید تشخیص تریزومی به آن اعتماد کرد. یک نتیجه پرخطر NIPT هنوز نیاز به تأیید با آزمایش تهاجمی دارد. برخی از شرکت‌هایی که ارائه دهنده NIPT می‌باشند، ارزیابی CNVهای کروموزومی رایج را نیز شامل می‌شوند، برای مثال حذف‌های۲۲q۱۱. شواهد و دقت NIPT بدین منظور کمتر مشخص است و در بریتانیا چنین آزمایشی فقط از طریق مطالعات تحقیقاتی یا زمانی که سرمایه گذاری فردی (self funded) باشد در دسترس است.

تشخیص غیر تهاجمی پیش از تولد

جذابیت یک آزمایش بسیار دقیق پیش از تولد، که از یک روش تهاجمی که خطر از دست دادن جنین را به همراه دارد اجتناب می‌کند، آشکار است. در نتیجه، ارزیابی غیرتهاجمی cffDNA گسترش یافته است و امکان آزمایش طیف وسیعی از بیماری‌های ژنتیکی را فراهم می‌کند، در انگلستان، برای CF، سندرم آپرت (FGFR2)، دیسپلازی اسکلتی مربوط به FGFR3، دیستروفی عضلانی DMD و بکر، آتروفی عضلانی نخاعی، هایپرپلازی مادرزادی آدرنال، و جهش‌هایی در FGFR2 در برخی از بیماری‌های کرانیوسینوستوزیز ثانویه دردسترس می‌باشد. علاوه بر این، تشخیص غیر تهاجمی قرار دادی پیش از تولد نیز با آزمایش‌هایی که به صورت جداگانه برای این بیماری طراحی شده‌اند، و جهش ژن‌های خاص که بر یک خانواده تأثیر می‌گذارد، امکان‌پذیر است. برای بیماری‌های مغلوب، به طور کلی شامل



شکل ۱۷-۲۰: مقادیر کمی از DNA جنین بدون سلول از طریق تروفوبلاست‌های جفت به گردش مادر می‌رسد و برای تجزیه و تحلیل ژنتیکی قابل دسترسی است.

جستجوی شواهدی از جهش ژن بیماری‌زای پدری می‌شود، که در صورت عدم وجود اطمینان‌بخش خواهد بود، زیرا نوزاد نمی‌تواند چیزی بیش از ناقل این بیماری باشد. در صورتی که جهش پدری

شناسایی شود، به زوج‌ها آزمایش تهاجمی برای تأیید اینکه آیا جنین صرفاً ناقل است یا مبتلا به این بیماری است، توصیه می‌شود. استفاده از NIPD نیاز به آزمایش تهاجمی پیش از تولد را به روشی مشابه جنسیت جنین برای اختلالات وابسته به X کاهش می‌دهد. اگرچه نگرانی‌های اجتناب‌ناپذیری وجود دارد که این تکنولوژی آزمایش جنین را برای خصوصیات یا ویژگی‌های غیرپزشکی ممکن می‌سازد، با توجه به ماهیت تصدیق کننده هر آزمایش، این امر بسیار بعید است. با این حال، به طور چشمگیری وجهه آزمایشات و غربالگری پیش از تولد را برای آینده قابل پیش بینی تغییر می‌دهد.

توالی یابی سریع اگزوم پیش از تولد

یکی از مشکلات ژنتیک پیش از تولد، تشخیص در یک دوره زمانی محدود با جزئیات فنوتیپی محدود است. از آنجایی که آزمایش‌های ژنتیکی گسترده، برای مثال یک پانل ژنی بزرگ، ممکن است چندین ماه طول بکشد تا تکمیل شود، بسیاری از مشاوره‌های پیش از تولد بر اساس یافته‌های اسکن و تشخیص‌های ژنتیکی بالقوه است، شاید فقط در اواخر بارداری، زمانی که ممکن است دیگر ختم بارداری صورت نگیرد، یا پس از اتمام بارداری، تشخیص را تأیید کرد. برای حاملگی‌هایی که با تصویر پیچیده‌ای از ناهنجاری‌های مادرزادی همراه با آزمایش کروموزوم طبیعی می‌باشند و در مواردی که تشخیص ژنتیکی محتمل است، توالی‌یابی اگزوم در حال تبدیل شدن به بخش کلیدی از مسیر تشخیصی است. آزمایش سریع، که در عرض چند هفته نتیجه می‌دهد، می‌تواند برای یک زوج در ارائه اطلاعات در مورد پیش‌آگهی نوزاد متولد نشده‌شان بسیار سودمند باشد. در برخی موارد، برای مثال برخی بیماری‌های متابولیسمی، نتایج آزمایش به درمان سریع در نوزاد اجازه داده است. در سال‌های آتی، توالی‌یابی کل ژنوم به ناچار نقشی در روش پیش از تولد نیز خواهد داشت، و در حالی که بسیاری از مسائل مربوط به استفاده و تفسیر چنین داده‌های پیچیده‌ای است، فواید آن می‌تواند در این زمینه از ژنتیک قابل توجه باشد.

درمان پیش از تولد

این بخش از کتاب عمدتاً بر غربالگری و آزمایش ناهنجاری‌های پیش از تولد متمرکز شده است، که این ناگزیر به

این معنی است که گزینه TOP یک نتیجه ممکن و محتمل است. برای آینده خوش‌بینی محتاطانه‌ای وجود دارد که آزمایش‌های پیش از تولد به مرور زمان منجر به امکان درمان مؤثر در رحم، حداقل برای برخی بیماری‌ها می‌شود. چند مورد گزارش شده از پیوند سلول‌های بنیادی پیش از تولد در جنین‌هایی با تشخیص استئوژنز ایمپرفکتا (استخوان‌زایی ناکامل) وجود دارد که نشان می‌دهد درمان منجر به کاهش تعداد مورد انتظار شکستگی‌ها می‌شود. درمان جنین مبتلا به نقص ایمنی مرکب شدید نیز گزارش شده است. تحمل ایمونولوژیکی جنین به آنتی ژن‌های خارجی وارد شده در رحم به این معنی است که سلول‌های بنیادی تزریق شده به عنوان ' سلول‌های خودی' شناخته می‌شوند، و چشم‌انداز نتایج دراز مدت خود را به‌همراه دارد. هنگامی که ثابت شود ژن درمانی هم ایمن و هم موثر است، تحمل ایمونولوژیکی جنین باید شروع چنین درمانی را پیش از تولد نسبت به بعد از آن آسان‌تر کند. این مسئله همراه با مزیت کاهش مدت زمانی است که در آن آسیب غیرقابل‌برگشت می‌تواند در اعضایی نظیر سیستم عصبی مرکزی رخ دهد که خود می‌تواند تحت تأثیر ناهنجاری‌های تحلیل عصبی پیشرونده باشد.

غربالگری پیش از تولد را می‌توان با روش‌های غیرتهاجمی مانند غربالگری ترکیبی سه ماهه اول برای سندرم‌های داون، ادواردز (Edwards) و پاتو (Patau) انجام داد که ترکیبی از مارکرهای بیوشیمیایی، اندازه گیری شفافیت نوکال (nuchal) و سن مادر است. سونوگرافی دقیق برای ناهنجاری‌های ساختاری بخش مهمی از غربالگری پیش از تولد است.

آزمایش‌های ویژه پیش از تولد اختلالات کروموزومی و تک ژنی به طور سنتی بر تکنیک‌های تهاجمی مانند آمنیوسنتز یا نمونه‌برداری از پرزهای جفتی برای به دست آوردن نمونه با منشاء جنینی برای آنالیز متکی بود. در حالی که این آزمایشات اغلب فقط بعنوان درخواست باقی می‌مانند، روش‌های غیر تهاجمی به طور فزاینده‌ای در دسترس هستند.

مفاهیم بنیادی

روش‌های تست تهاجمی پیش از تولد خطرات کمی برای ایجاد سقط جنین دارند (مانند آمنیوسنتز ۰٫۵% تا ۱%، نمونه برداری از پرزهای کوریونی ۱%، کوردوسنتز ۱% تا ۲%، فتوسکوپی ۳% تا ۵%).

شاخص‌های رایج برای آزمایش‌های تهاجمی پیش از تولد عبارتند از: افزایش خطر ترکیبی یا افزایش شفافیت نوکال، سابقه قبلی یا خانوادگی، سابقه یک اختلال کروموزومی یا تک ژنی یا ناهنجاری‌های ساختاری شناسایی شده در سونوگرافی.

اگرچه اهمیت بسیاری از یافته‌های تشخیصی پیش از تولد آشکار است، اما مکرراً موقعیت‌هایی پیش می‌آید که پیش بینی پیامدهای آن برای جنین بسیار دشوار است، در این صورت باید به زوجین مشاوره تخصصی ژنتیک توصیه می‌شود.

آزمایش غیر تهاجمی پیش از تولد رویکرد غربالگری پیش از تولد را تغییر می‌دهد و دقت بیشتری را برای آزمایش تریزومی‌های رایج فراهم می‌کند، اما تایید کننده تشخیص تلقی نمی‌شود.

تشخیص غیر تهاجمی پیش از تولد به طور فزاینده‌ای برای طیفی از اختلالات تک ژنی در دسترس است، در نتیجه نیاز به آزمایش تهاجمی کاهش می‌یابد.

توالی یابی کل اگزوم و کل ژنوم شروع به ایفای نقش در تشخیص پیش از تولد اختلالات ژنتیکی احتمالی می‌کنند و احتمالاً در سال‌های آینده تأثیر قابل توجهی خواهند داشت.

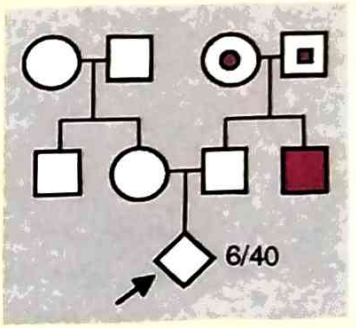
تکنولوژی نه تنها از نظر آزمایش در دوران بارداری پیشرفت کرده است، بلکه موفقیت روزافزون تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی، این روش را به انتخابی محبوب برای بسیاری از زوج‌هایی تبدیل کرده است که از آزمایشات قبل از زایمان اجتناب می‌کنند.

سناریوی بالینی ۱

به یک زن ۳۶ ساله بدون تجربه زایمان، نتایج غربالگری ترکیبی پرخطر بر اساس سن مادر و اندازه‌گیری پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری پایین (کمتر از ۰٫۴ مضربی از میانه) در هفته ۱۲ بارداری داده می‌شود. هیچ ناهنجاری اسکن دیگری شناسایی نشده است. گزینه‌های مدیریتی موجود چیست؟ نتایج آزمایش‌های بیشتر چگونه بر مدیریت بارداری تأثیر می‌گذارد؟

سناریوی بالینی ۲

یک زوج بر اساس سابقه خانوادگی فیبروز کیستیک به کلینیک ژنتیک ارجاع داده می‌شوند. آنها در انتظار اولین فرزند خود هستند که در حال حاضر در هفته ۶ بارداری است.



چگونه آنهـــا را در مورد خطر برای فرزند متولد نشـــده خود راهنمایی می‌کنید، چه آزمایشات بیشتری می‌توانید ارائه دهید، و چه آزمایشاتی در بارداری وجود دارد که باید والدین هر دو ناقل باشند؟

فصل ۲۱

مشاورهٔ ژنتیک

سوال. چه تفاوتی بین.. . یک دکتر.. . و خدا وجود دارد؟
پاسخ. خدا فکر نمی‌کند که او یک پزشک است.

(ناشناس)

خلاصه

انتقال اطلاعات در مورد اختلالات ژنتیکی می‌تواند به اندازه خود اختلالات پیچیده باشد و نیاز به مهارت زیادی در انطباق با نیازهای افراد، زوج‌ها و خانواده‌ها دارد. در این فصل عوامل ضروری مشاوره ژنتیک شرح داده می‌شود و برخی از مسائل خاص که نیاز به هدایت دقیق دارند، در نظر گرفته می‌شوند.

هر زوجی که فرزندی با یک ناهنجاری جدی داشته باشد، ناگریز باید به این موضوع فکر و بررسی کنند که چرا این اتفاق افتاده است و آیا فرزند یا فرزندانی که در آینده خواهند داشت، ممکن است به طور مشابه تحت تأثیر قرار بگیرند. به طور مشابه، افرادی که سابقه خانوادگی یک بیماری جدی دارند، احتمالاً نگران هستند که یا به این بیماری مبتلا شوند یا آن را به نسل‌های آینده منتقل کنند. آنها همچنین بسیار نگران این خطر هستند که کودکان به ظاهر سالم آنها ممکن است این بیماری را به فرزندان خود منتقل کنند. حساسیت بسیاری در ارتباط با همه کسانی که مبتلا به یک بیماری ژنتیکی جدی هستند، لازم است. فقط چندین جمله که با آگاهی و دقت بسیار بیان می‌شود می‌تواند برای بیماران آرامش‌بخش باشد، و دلیلی است که یک جلسه معنادار و تاثیرگذار ادامه یابد؛ تنها چند کلمه از روی بی‌احتیاطی که شرایط جدی آنان را روشن و نادیده انگارد، می‌تواند به طور جبران ناپذیری به ارتباطات آسیب برساند. اهمیت اطمینان و اعتماد در رابطه بین بیمار و متخصص سلامت هرگز نباید دست کم گرفته شود، همانطور که اطمینان در دنیای تجارت برای قراردادهای تجاری بسیار مهم است. تحقق نیازهای افراد و زوجین، همراه با آگاهی از اهمیت ارائه اطلاعات صحیح و مناسب، از عوامل کلیدی در استقرار ژنتیک بالینی و مشاوره ژنتیک بوده است.

تعریف

تلاش‌های بی‌شماری برای ارائه یک تعریف رضایت بخش و همه جانبه، از زمان معرفی اولین خدمات مشاوره ژنتیک در حدود ۵۰ سال پیش صورت گرفته است. همه هم عقیده هستند که این یک فرآیند ارتباطی و آموزشی است که می‌تواند به نگرانی‌های مربوط به ایجاد و یا انتقال یک بیماری ارثی بپردازد. فردی که به دنبال مشاوره ژنتیک است به عنوان مشاوره گیرنده شناخته می‌شود. در طی فرآیند مشاوره ژنتیک، به طور گسترده‌ای توافق شده است که مشاوره دهنده باید اطمینان حاصل کند که مشاورگیرنده را قادر به درک موارد زیر کرده است:

۱. تشخیص پزشکی بیماری و پیامدهای آن از نظر پیش‌آگهی و درمان احتمالی

۲. نحوه توارث بیماری و خطر ایجاد و یا انتقال آن

۳. انتخاب‌ها یا گزینه‌های در دسترس برای مواجه با خطرات

همچنین موافقت شده است که مشاوره ژنتیک باید شامل یک عنصر ارتباطی و حمایتی قوی باشد، به طوری که کسانی که به دنبال اطلاعات هستند بتوانند بدون فشار یا استرس بی مورد به تصمیمات کاملا آگاهانه خود برسند (کادر ۲۱-۱).

اثبات تشخیص

اثبات و رسیدن به تشخیص مرکزیت مشاوره ژنتیک است. اگر به‌طور کلی اطلاعات نادرست، نامناسب و گمراه کننده ارائه شود، ممکن است به‌صورت بالقوه پیامدهای فاجعه‌آمیزی را در

کادر ۱-۲۱ مراحل مشاوره ژنتیک

تشخیص، بر اساس سابقه خانوادگی دقیق، تاریخچه پزشکی، معاینات و تحقیقات
ارزیابی و سنجش خطر
بحث در مورد گزینه‌ها
ارتباط و حمایت طولانی مدت

پی داشته باشد. هرچند، هنگامی که تشخیص و مقادیر خطر هر دو مشخص نباشند، مهارت‌های مشاوره‌ای ممکن است تا حد زیادی مورد آزمون قرار گیرند. دستیابی به تشخیص در ژنتیک بالینی معمولاً شامل سه مرحله اساسی برای هر مشاوره پزشکی است: گرفتن شرح حال، انجام معاینه و انجام تحقیقات مناسب. اغلب، اطلاعات دقیق در مورد سابقه خانوادگی مشاور گیرنده توسط یک تیم اختصاصی سابقه خانوادگی ماهر که در تأیید اطلاعات در ارتباط با سابقه خانوادگی یا از طریق مشاوره قبلی با یک مشاوردهنده ژنتیک می‌باشند، به دست می‌آید. یک سابقه خانوادگی کامل و دقیق سنگ بنای کل فرآیند ارزیابی و مشاوره ژنتیک است. اطلاعات بیشتر در مورد سابقه پزشکی خانوادگی و فردی، زمانی که می‌توان معاینات کامل و تحقیقات مناسب را انجام داد، اغلب در کلینیک حاصل می‌شود. برخی از بیماران ممکن است قبل از مراجعه آزمایشات ژنتیکی محدودی داشته باشند، به عنوان مثال یک آرایه هیبریداسیون مقایسه‌ای ژنومیک (CGH) از طریق متخصص اطفال درخواست شده است، که نیاز به توضیح با جزئیات دقیق در مورد نتایج دارد. به دیگران آزمایشات ژنتیک مناسب ارائه خواهد شد که ممکن است شامل هر نوعی از آزمایش‌های تک ژنی گرفته تا پانل‌های ژنی و توالی‌یابی کل اگزوم باشد، که همه این موارد برای کسب رضایت آگاهانه نیازمند مشاوره ماهر هستند. ارجاع به متخصصان در تخصص‌های دیگر مانند نورولوژی، قلب و عروق و چشم پزشکی نیز ممکن است مشاهده شود. کیفیت خوب مشاوره ژنتیک معمولاً به در دسترس بودن چند تخصصی برای کمک به دستیابی به تشخیص دقیق بستگی دارد. بسیاری از بیماری‌ها هتروژنی سببی را نشان می‌دهند. به عنوان مثال، ناشنوایی و عقب ماندگی ذهنی غیراختصاصی می‌توانند هر دو ناشی از عوامل محیطی یا ژنتیکی باشند. اگر آزمایش‌های معمول ژنتیکی و سابقه خانوادگی اطلاع‌دهنده نباشد، مشاوره اغلب بر خطرات تجربی تکیه می‌کند، اگرچه این خطرات به ندرت به اندازه خطرات مبتنی بر تشخیص دقیق و اختصاصی رضایت‌بخش هستند. یک

شکل ۱-۲۱: سندرم اهلرز دانلوس. الگوی وراثتی این سندرم اتوزومال غالب است زیرا پدر و پسر مبتلا هستند.

اختلال در صورتی می‌تواند هتروژنی ژنتیکی را نشان دهد که توسط بیش از یک مکانیسم ژنتیکی ایجاد شود. بسیاری از این اختلالات شناخته شده‌اند و درصورتی که بیماری هتروژن چندنوع الگوی توارث مختلف را نشان دهد، مشاوره می‌تواند بسیار دشوار باشد. مثال‌های رایج عبارتند از نقص شنوایی حسی-عصبی، رتینیت پیگمانتوزا، بیماری شارکوت ماری توث، و بیماری‌های بافت پیوندی از جمله اشکال مختلف سندرم اهلرز دانلوس (شکل ۱-۲۱). همگی می‌توانند توارث اتوزومال غالب (AD)، اتوزومال مغلوب (AR) و توارث وابسته به X مغلوب و در برخی موارد وراثت میتوکندریایی را نشان دهند (جدول ۱-۲۱).

به طور فزاینده‌ای، آزمایش‌های پانل ژنی برای گروه‌های خاصی از بیماری‌های ژنتیکی، به عنوان مثال، بیماری‌های چشمی ارثی مانند رتینیت پیگمانتوزا (شکل ۱-۲۱)، تشخیص ژنتیکی را فراهم کرده است، اگرچه ممکن است در صورت شناسایی واریانتی با اهمیت نامشخص (VUS) باعث سردرگمی شود. این یافته‌ها، هم قبل از نمونه‌گیری در مرحله توضیح نحوه آزمایش و هم هنگام ارائه نتایج، چالش‌های مشاوره‌ای را ایجاد

جدول ۱-۲۱ بیماری‌های ارثی که الگوهای وراثتی متفاوتی را نشان می‌دهند

بیماری	الگوهای وراثتی
آتاکسی مغزی-نخاعی (Cerebellar ataxia)	AD, AR
بیماری شارکوت ماری توث	AD, AR, XR
آب مروارید مادرزادی (Congenital cataract)	AD، AR، XR
سندرم اهلرز دانلوس	AD، AR، XR
ایکتیوز (Ichthyosis)	AD, AR, XR
میکروسفالی (Microcephaly)	AD, AR, XR
بیماری کلیه پلی کیستیک (Polycystic kidney disease)	AD, AR
رتینیت پیگمانتوزا	AD، AR، XR، M
ناشنوایی حسی-عصبی (Sensorineural hearing loss)	AD، AR، XR، M

AD، اتوزومال غالب. AR، اتوزومال مغلوب. M، میتوکندری. XR، وابسته به X مغلوب.

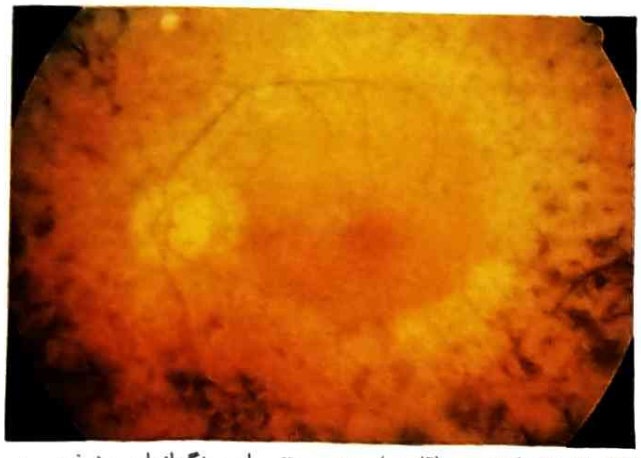
می‌کنند. این چالش‌ها ممکن است هم به ارزیابی مقادیر خطر و هم به ارتباط میزان خطر در صورت عدم اطمینان مربوط باشد.

محاسبه و ارائه مقادیر خطر

اگر اطلاعات شجره نامه بسیار واضح باشد، حتی اگر تشخیص بیماری دقیق نباشد، محاسبه و ارائه مقادیر خطر عود مجدد بیماری ممکن است ساده باشد. با این حال، عواملی مانند سن شروع متغیر، کاهش نفوذ، یافتن واریانتی با اهمیت شناخته نشده (VUS)، و بیماری‌هایی که نشان دهنده وراثت دوژنی می‌باشند، می‌توانند محاسبه خطر را پیچیده تر کنند. اما نحوه برقرار کردن ارتباط برای بیان مقادیر خطر فراتر از ارائه یک عدد یا درصدها می‌باشد. تصمیم گیری در مواجهه با میزان خطر معمولاً یک فرآیند چند جانبه است، بنابراین قاعدهٔ کلی عملکرد این است که خطر عود مجدد باید به صورت کمی و کیفی بررسی شده و به افراد ارا ئه گردد.

سنجش کمی - ارزش عددی یک خطر

بسیاری از مردم برای درک مفاهیم اساسی خطر، به ویژه روش‌های مختلف بیان آن، مانند شکلی از احتمال یا درصد، در تلاش هستند. بنابراین، خطر ۱ در ۴ برای بیماری AR را می‌توان به عنوان نسبت احتمال ۳ به ۱ یا به صورت درصدی ۲۵%



شکل ۲-۲۱، فوندوس (قاعده) چشم تغییرات رنگدانه‌ای مشخص در رتینیت پیگمانتوزا را نشان می‌دهد. (From Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. 4th ed.Elsevier; 2014. With permission.)

بیان نمود. شفاف و قاطع بودن در بیان خطر، جهت جلوگیری از ابهام و سردرگمی، امری مهم می‌باشد، و ضروری است تأکید شود که خطر برای "هر" بارداری صدق می‌کند، به‌عبارت دیگر شانس فاقد حافظه است. در والدینی که فرزندی مبتلا به یک بیماری AR دارند، این بدان معنا نیست که سه فرزند بعدی آنها مبتلا نخواهند بود. سکه پرتاب شده هیچ خاطره‌ای از اینکه در آخرین پرتاب به صورت شیر فرود آمده یا خط ندارد! همچنین مهم است که مشاوران ژنتیک به عنوان پیامبران عذاب دهنده تلقی نشوند. می‌توان به جنبه دیگر خطر نیز تأکید کرد، به طوری که اگر مقادیر خطر تجربی عود مجدد[1] برای شکاف لب و کام دو طرفه تقریباً ۴% باشد، نتیجه آن این است که به احتمال ۹۶% این مشکل دفعه بعد رخ نخواهد داد.

سنجش کیفی - ماهیت یک خطر

در تصمیم‌گیری‌های مبتنی بر مقادیر خطر، مطالعات نشان داده‌اند که مقدار عددی خطر دارای ارزش کمتری نسبت به ماهیت یا بار مسائل سلامتی مرتبط با تشخیص می‌باشد. بنابراین میزان خطر 'بالا' ۱ در ۲ برای مشکلات جزئی مانند سین داکتیلی پوستی جزئی بین انگشتان دوم و سوم، مانع والدین نخواهد بود. با این حال، ۱ درصد خطر موزائیسم رده زایشی برای بیماری‌ای مانند توبروز اسکلروزیس اغلب برای والدین کافی است تا آزمایشات پیش از تولد را درخواست کنند. عوامل دیگر، مانند اینکه آیا یک بیماری را می‌توان با موفقیت درمان کرد، آیا با درد همراه است یا پایان دهنده زندگی است، آیا تجربه ارعاب در کودکی برای والدین مبتلا وجود دارد یا خیر، و تجربه خود فرد

1- Empiric recurrence risk

از این بیماری، به‌عنوان مثال، اگر آنها از یکی از خویشاوندان خود در طول بیماری پرستاری کرده باشند، ممکن است همگی به فرآیند تصمیم گیری مرتبط باشند.

جای دادن خطر در جایگاه خود

والدین در معرض خطری که به کلینیک مشاوره ژنتیک مراجعه می‌کنند باید اطلاعاتی در اختیارشان قرار گیرد، که آنها را قادر سازد با در نظر گرفتن شرایط خود و بر اساس بالا یا پایین بودن میزان خطر برای آنها، تصمیم بگیرند. به عنوان مثال، اشاره به این نکته که تقریباً از هر ۴۰ نوزاد، ۱ نفر دارای بدشکلی‌های مادرزادی (اغلب قابل درمان) یا اختلال ناتوان کننده[1] است، می‌تواند مفید (اما هشدار دهنده) باشد. بنابراین، یک خطر اضافی ۱ در ۵۰، اگرچه در ابتدا هشدار دهنده است، ممکن است با بازاندیشی نسبتاً کم تلقی شود. به عنوان یک راهنمای قراردادی خطرهای ۱ در ۱۰ یا بیشتر معمولاً به‌عنوان خطر بالا، ۱ در ۲۰ یا کمتر به عنوان خطر پایین و مقادیر بین این دو به عنوان خطر متوسط محسوب می‌شوند.

بحث در مورد گزینه‌ها

پس از رسیدن به تشخیص و بحث در مورد خطر بروز و عود مجدد بیماری، مشاور باید تمام اطلاعات مربوطه لازم را به فرد یا زوجین ارائه کند تا بتوانند تصمیمات آگاهانه خود را بگیرند. در صورت لزوم امکان انجام و دسترسی به تشخیص پیش از تولد باید به همراه جزئیات انجام روش‌ها، زمان بندی، محدودیت‌ها و خطرات مرتبط مورد بحث قرار گیرند (به فصل ۲۰ مراجعه کنید). در موارد مناسب، گزینه‌های کمک باروری باید ذکر شوند، که شامل اهدای گامت و تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی می‌باشند. این تکنیک‌ها را می‌توان زمانی که یکی از زوجین نابارور است، به‌عنوان مثال برای سندرم‌های کلاین فلتر یا ترنر (به فصل ۱۷ مراجعه کنید)، یا برای جلوگیری از انتقال یک مشکل ژنتیکی در یک یا هر دو شریک، استفاده کرد. این مسائل باید با حساسیت بسیاری مطرح شوند. برای برخی، چشم انداز تشخیص پیش از تولد و به دنبال آن خاتمه حاملگی انتخابی غیرقابل قبول است، در حالی که برخی دیگر از زوجین این را تنها راه برای داشتن فرزندان سالم می‌دانند. با دسترسی گسترده‌تر به تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی، بسیاری از زوج‌ها، به ویژه آنهایی که خاتمه حاملگی برای آنها غیرقابل قبول است، این راه را انتخاب می‌کنند، اما بسیار مهم است که زوج‌ها در مورد روند طولانی مدت درمان، میزان موفقیت و خطرات مرتبط با آن مشاوره شوند. نظر شخصی مشاور هر چه باشد، بیماران حق دریافت اطلاعات کامل در مورد گزینه‌ها و روش‌های بارداری را دارند که از نظر فنی امکان پذیر و از نظر قانونی مجاز هستند.

ارتباط و حمایت

توانایی برقراری ارتباط در مشاوره ژنتیک ضروری است و یک فرآیند دو طرفه است. علاوه بر ارائه اطلاعات، مشاور باید درصدد پذیرش ترس‌ها و امیدهای بیماران، چه بصورت بیان شده و یا بیان نشده باشد. مهارت‌های خوب گوش دادن، همانند توانایی ارائه اطلاعات به شیوه‌ای واضح، دلسوزانه و مناسب و با حساسیت فرهنگی برای مشاوره حیاتی و مهم است. اغلب یک فرد یا زوجین زمانی که برای اولین بار از تشخیص ژنتیکی بیماری خود مطلع می‌شوند، احساساتی و ناراحت می‌شوند و ممکن است احساس گناه داشته باشند. طبیعی است که بیماران به گذشته نگاه کنند و هر رویداد و اتفاق رخ داده را برای مثال در دوران حاملگی بررسی کنند. بنابراین، ارائه اطلاعات بالقوه پیچیده، باید با در نظر گرفتن عوامل روانشناختی و عاطفی پیچیده‌ای که ممکن است بر جلسه تأثیر بگذارد، صورت بگیرد. محیط باید آرام و راحت و به‌همراه زمان کافی برای بحث و پرسش باشد. تا حد امکان، باید از استفاده اصطلاحات تخصصی اجتناب شود و یا در صورت استفاده، توضیحاتی کامل در مورد آنها ارائه شود. به سؤالات باید بطور آشکار و صادقانه پاسخ داده شود، از جمله مواردی که به تشخیص و نتایج حاصله اطمینانی نیست. اکثر بیماران درک می‌کنند که محدودیت‌هایی وجود دارد، و برخی از والدین کودکانی که دارای بیماری غیرقابل تشخیص‌اند، می‌توانند بپذیرند که فرزندشان منحصر به فرد است و حرفه پزشکی را به چالش کشیده است (متاسفانه این کار چندان دشوار نیست). علیرغم هر تلاشی، یک جلسه مشاوره ممکن است فشرده بوده و حجم اطلاعات ارائه شده بسیار زیاد باشد. به همین دلیل، بیماران باید پس از جلسه یک گزارش و گاهی مطالب مکتوب اضافی دریافت کنند. همچنین ممکن است متعاقبا یک مشاوردهنده با آنها تماس بگیرد، که فرصتی برای روشن شدن مسائل دشوار یا گیج کننده فراهم می‌کند. بیماران و زوج‌هایی که اطلاعات پیچیده و گاهی ناراحت کننده‌ای دریافت کرده‌اند، به عنوان مثال در رابطه با تشخیص پیش از تولد یا آزمایش‌های پیش از بروز علائم بیماری هانتینگتون، باید فرصت حمایت و تماس‌های

1- Disabling disorder

بیشـــتری را داشته باشند. اکثر مراکز این قبیل فعالیت را از طریق تیمی از مشاوران ژنتیک ارائه می‌دهند.

گروه‌های حامی بیماران

سازمان‌های حمایتی بیماری‌های خاص، معمولاً با مدیریت توسط والدین با انگیزه و آگاه و خانواده‌های مبتلا تأسیس شده‌اند و نقش بســیار ارزشمندی دارند. بســیاری از آنها با متخصصین ایــن حوزه ارتباط دارنــد و اطلاعات دقیق و قابــل فهمی را به خانواده‌ها ارائه می‌دهند. برخی از بیماری‌های ناشناخته‌ای نیز در خانواده‌هایی وجود دارند که تشخیص ناشناخته باقی مانده است. برخی خانواده‌ها هنگامی که با یک تشخیص جدید، نادر یا بدون نام مواجه می‌شــوند، بسیاری از خانواده‌ها احساس انزوا می‌کنند، به‌ویژه که اکثر متخصصان ســلامت و پزشــکی اطلاعات کمی در مــورد بیماری خاص آنها دارند و ایــن خانواده‌ها برای ارتباط با دیگران که تجربیات مشابهی دارند ارزش زیادی قائل هستند. اطلاعــات در مورد گروه‌های حامی مناســب باید به‌طور معمول ارائه شــود، اگرچه افراد با انگیزه به ســرعت از طریق اینترنت و رســانه‌های اجتماعی ارتباط برقرار می‌کنند. بسیاری از گروه‌های به خوبی سازماندهی شــده با موفقیت بودجه تحقیقاتی را تأمین می‌کنند و به راه‌اندازی خدمات جدید کمک می‌کنند.

مشاوره ژنتیک دستوری یا غیر دستوری

مشــاوره ژنتیک یک فرآیند ارتباطی اســت که اطلاعاتی را ارائه می‌دهد و هدف این اســت که اطمینان حاصل شــود که فــرد یا زوجین با آگاهی کامل از خطــرات و گزینه‌ها تصمیمات خــود را اخذ نمایند. توافق قاطع وجود دارد که مشــاوره ژنتیکی باید غیر دســتوری[1] باشد، یعنی هیچ تلاشی در جهت سوق دادن مشــاوره‌گیرنده به ســمت یک گزینش یا راهکار خاص صورت نپذیرد. همچنین، مشــاور ژنتیک بایــد تلاش نماید تا از قضاوت پرهیزکنــد، حتی اگر تصمیمی که گرفته شــده، نامعقول به نظر برسد یا برخلاف باورهای خود مشاور باشد. بنابراین نقش مشاور ژنتیک تســهیل نمــودن و افزایش خودمختــاری فرد در جهت تصمیم‌گیری اســت، نه ارائه یا پیشــنهاد برای یک اقدام خاص. این رویکرد شــخص محور با مدل تئوری مشــاوره که توســط کارل روگرز آمریکایی (۱۹۰۲-۱۹۸۷) توســعه یافته بود، نسبت به رویکرد روان پویشی[2] زیگموند فروید (۱۸۵۶-۱۹۳۹) مطابقت بیشتری دارد. اگر از مشاوران پرسیده شود که در صورت مواجهه بــا وضعیت بیمار چه کاری انجــام می‌دهند، به طور کلی ترجیح بر این اســت که از ابراز عقیده خودداری شود. درعوض، پیشنهاد می‌شود که مشــاورگیرنده تصور کند در صورت انتخاب هر یک از گزینه‌های پیش رو، از عواقب آنها چه احساســی خواهد داشت. این 'مشاوره تصمیم گیری مبتنی بر سناریو'[3] است و بازتاب‌های دقیق را تشــویق می‌کند، به ویژه زمانی کــه تصمیمات عواقب غیرقابل بازگشتی دارند، مهم است. این بیماران و خانواده‌هایشان هســتند که باید با عواقب تصمیم‌هایشان زندگی کنند، و آنها باید تشــویق شوند تا تصمیمی بگیرند که می‌توانند با آن بهتر زندگی کنند - تصمیمی که کمترین احتمال پشیمانی را دارد.

نتایج مشاورهٔ ژنتیک

موضــوع تعیین نتایج در مشــاوره ژنتیک، تا حدی به علت ماهیت نســبتا مبهم آن و دشــواری در تعیین نقاط نهایی قابل اندازه‌گیــری و همچنین به دلیل فشــار بر بودجــه مراقبت‌های بهداشــتی، مشــکل وبحث برانگیز اســت. با این وجود اهمیت تخصص مشــاوره در رابطه با توضیح پیچیدگی‌های توالی یابی کل اگــزوم یا ژنوم،رضایت برای انجــام آزمایش وتوضیح نتایج آزمایش ژنتیکی شناخته شده است.

به طور کلی، ســه معیار نتایج اصلی که ارزیابی شــده اند عبارتند از: یادآوری، تأثیر برروی رفتار تولیدمثلی بعدی و رضایت بیمار. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که بیشتر افرادی که به کلینیک مشــاورهٔ ژنتیکی مراجعه می‌کنند، اطلاعات ارائه شــده را به یاد می‌آورند به خصــوص اگر ارائه اطلاعات با یک نامه شــخصی و یا دیدار مجدد تقویت شــده باشــد. با این وجود ممکن اســت ســردرگمی ایجاد شــود و تا حدود ۳۰% از مشاوره‌گیرندگان، در به‌خاطر ســپردن مقادیر دقیق خطر، مشــکل دارند. مطالعاتی که بــرروی رفتار تولیدمثلی بعدی زوج‌هــا پس از حضور در کلینیک مشــاورهٔ ژنتیکی، متمرکز شده اند، نشــان داده اند که تقریبادر ۵۰%، زوج‌هــای مراجعه کننده رفتــار تولیدمثلی تحت تأثیر قرار گرفته اســت به ویژه در رابطه با شــدت بیماری، تمایل والدین به داشــتن فرزند، و اینکه آیا، تشــخیص و یــا درمانی پیش از تولددر دسترس می‌باشد. درنهایت، مطالعاتی که در زمینهٔ ارزیابی رضایت‌مندی بیماران انجام شد، تلاش کردند که بهترین تعریف را از میــزان «رضایت‌مندی» مطرح کنند. بــرای مثال یک فرد می‌تواند از روشی که توســط آن مشاوره می‌شود راضی باشد اما

1- Non-directive
2- Psychodynamic
3- Scenario based decision counseling

به‌علت عدم تشخیص دقیق و یا دردسترس نبودن یک آزمایش تشخیصی قطعی پیش از تولد، بسیار ناراضی باشد.

در شرایطی که بودجه کافی برای توسعه خدمات بهداشتی و درمانی (چه به صورت خصوصی یا دولتی) در دسترس نباشد، ممکن است ارزش یا اثربخشی خدمات ژنتیک به خصوص مشاوره ژنتیک، مورد بحث قرار گیرد. اقتصاد بهداشتی اغلب بر پیشگیری از بیماری‌های ژنتیکی ناتوان کننده جدی و (پرهزینه) متمرکز می‌شود. اما این موضوع همواره دارای پس زمینه فلسفه یوژنتیک است. استقلال بیمار همواره اصل اخلاقی متخصصان مراقبت‌های بهداشتی ژنتیک بوده است و اکنون طرح بسیار مهمی برای بیماری نادر، در سطح سیاسی موجود است.

همانطور که گفته شد، توالی‌یابی اگزوم و ژنوم در حال تغییر چشم‌انداز تفسیر اطلاعات در مهارت‌های مشاوره ژنتیک در مواجهه با بیمار هستند. حتما این مورد مستلزم ارتقا سایر تخصص‌ها است تا آزمایشهای در روند اصلی ارائه شود. پیشرفت دیگری که در آینده می‌تواند برروی عملکرد مشاوره ژنتیک تاثیر بگذارد، افزایش ارائه آزمایش مستقیم به مصرف کننده است، که به موجب آن افراد تصمیم می‌گیرند برای طیف وسیعی از آزمایش‌های ژنتیکی بدون دخالت متخصصان ژنتیک هزینه پرداخت کنند. این مورد که به عنوان جز مهمی از، مراقبت‌های بهداشتی شخصی ثابت شده است، منجر به مطالعات جدید در مورد ارزیابی نتیجه و رضایت بیمار می‌شود.

مشکلات خاص در مشاورهٔ ژنتیک

در یک مشاورهٔ ژنتیکی،تعدادی از مشکلات خاص میتواند ایجاد شود.

خویشاوندی

رابطه همخونی (consanguinity)، ارتباطی بین خویشاوندان هم خون که حداقل یک جد مشترک دارند، می‌باشد که این جد دورتر ازوالد - والد پدربزرگ -مادربزرگ نمی‌باشد. ازدواج خویشاوندی، در بسیاری از نقاط جهان رواج دارد (جدول ۲-۲۱). در جمعیت‌های عرب، شایع‌ترین نوع ازدواج خویشاوندی، بین کازین‌های درجه اول که فرزندان دو برادر می‌باشد، اتفاق می‌افتد. در حالی که در شبه قارهٔ هند ازدواج‌های عمو- برادرزاده و دایی- خواهرزاده، شایع‌ترین شکل ازدواج خویشاوندی می‌باشد. اگرچه در این جوامع،برخی از اثرات نامطلوب ژنتیکی شناخته شده است، اما این دیدگاه وجود دارد که مزایای اجتماعی مانند حمایت‌های

جدول ۲-۲۱ شیوع ازدواج خویشاوندی در سراسر جهان

کشور	شیوع
کویت	۵۴
عربستان سعودی	۵۴
اردن	۵۰
پاکستان	۵۰-۴۰
هند	۶۰-۵
سوریه	۳۳
مصر	۲۸
لبنان	۲۵
الجزیره	۲۳
ژاپن	۴-۲
فرانسه - انگلستان- آمریکا	۲

بیشتر خانواده‌ها و ثبات ازدواج نسبت به این اثرات نامطلوب، به شدت برتری دارد.

بسیاری از مطالعات نشان داده اند که شیوع ناهنجاری‌های مادرزادی و سایر بیماری‌های که پس از تولد ظاهر می‌شوند مانند ناشنوایی و عقب‌افتادگی ذهنی در بین فرزندان حاصل از ازدواج‌های خویشاوندی، افزایش پیدا می‌کند. بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در بین فرزندان کازین‌های درجه اول تقریبا دوبرابر بیشتر از فرزندان والدین غیرخویشاوند، می‌باشد. که عمدتاً به هموزیگوسیتی برای اختلالات AR نسبت داده می‌شود.

براساس مطالعات انجام شده برروی کودکانی که از والدین خویشاوند متولد شده اند، تخمین زده شده است که به طور متوسط هرفرد حامل بیش از یک ژن مضربیماری مغلوب اتوزومی نیست. اکثر والدین خویشاوند در درجهٔ اول، نگران داشتن فرزند معلول می‌باشند، و خوشبختانه معمولاً میزان خطر کلی نسبتاً کم است. هنگام تخمین خطر یک ارتباط خویشاوندی خاص، به‌طور معمول فرض بر این است که هر جد مشترک،حامل یک جهش مغلوب مضر می‌باشد.

بنابراین برای کازین‌های درجه اول احتمال هموزیگوت بودن فرزند اولشان برای ژن مضر مشترک پدربزرگشان برابر ۱ در ۶۴ می‌باشد (شکل ۳-۲۱). به طور مشابه خطر هوموزیگوت بودن این کودک برای ژن مغلوب مشترک مربوط به مادربزرگشان ۱ در ۶۴ است. بنابراین احتمال کلی هموزیگوت بودن کودک برای یکی از ژن‌های مضر پدربزرگ و مادربزرگ، برابر با ۱ در ۳۲ می‌باشد. این خطر باید به خطر جمعیت عمومی، یعنی

۱ در ۴۰ برای کودکان دارای یک ناهنجاری مادرزادی بزرگ، افزوده شود تا خطر کلی تقریبا ۱ در ۲۰، (احتمال اینکه کودکی که از کازین‌های درجه اول، متولد می‌شود به این مشکلات پزشکی مهم مبتلا باشد) بدست آید. خطرات حاصل از ازدواج خویشاوندی برای بستگان دورتر، بسیار کمتر می‌باشد. اگرچه در ازدواج خویشاوندی نیز خطر کمی افزایش یافته است که منجر به ابتلای کودک به اختلال چند ژنی می‌شود. در عمل این خطر معمولاً بسیار کم است. در مقابل، سابقهٔ خانوادگی نزدیک برای یک ناهنجاری مغلوب اتوزومی، خطر نسبتا بالایی را برای داشتن فرزند مبتلا از یک زوج خویشاوند نشان می‌دهد. به عنوان مثال اگر خواهر یا برادر فردی مبتلا به یک اختلال مغلوب اتوزومی، با کازین درجه اول خود ازدواج کند، خطر ابتلای اولین فرزند آنها برابر با ۱ در ۲۴ می‌باشد.

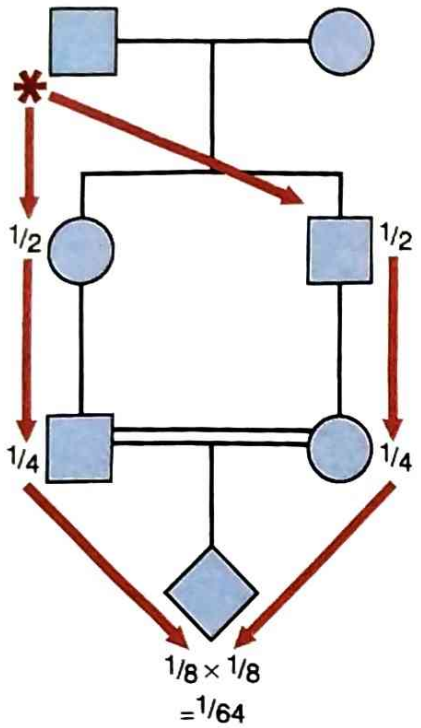
ازدواج با محارم

ازدواج با محارم، بین خویشاوندان درجهٔ اول یا به‌عبارت دیگر خواهر- برادر و والد-فرزند (جدول ۳-۲۱) رخ می‌دهد. ازدواج بین خویشاوندان درجه اول هم به دلایل مذهبی و هم به موجب قانون تقریبا در هر فرهنگی ممنوع است. روابط محارم خطر بسیار زیادی برای بروز ناهنجاری درفرزندان دارد، به طوری که کمتر از نیمی از فرزندان حاصل از چنین روابطی کاملاً سالم هستند (جدول ۴-۲۱).

فرزندخواندگی و بیماری‌های ژنتیکی

موضوع فرزندخواندگی، می‌تواند در چندین موقعیت در ارتباط با ژنتیک باشد. اولا والدینی که در معرض خطر بالای داشتن فرزند مبتلا به ناهنجاری جدی هستند، گاهی به جای اینکه در معرض خطرداشتن فرزندمبتلاباشند،تمایل به فرزند خواندگی دارند. از نظر ژنتیکی، این اقدام یک انتخاب کاملاً منطقی می‌باشد، اگرچه در عمل، تعداد زوج‌هایی که تمایل به پذیرش فرزند(فرزندخواندگی) دارند، معمولا بسیار بیشتر از تعداد نوزادان و کودکانی است که برای فرزندخواندگی در دسترس هستند.

ثانیا به طور فزاینده‌ای از متخصصین ژنتیک خواسته می‌شود تا کودکانی که دارای شرایط فرزند خواندگی هستند را ارزیابی کنند، و این کودکان اغلب والدینشان دارای سابقه ناتوانی در یادگیری هستندویا پیش از تولد در معرض مواد مخدر و الکل بوده اند. این مورد به تنهایی می‌تواند مشکلات بزرگی



شکل ۳-۲۱: احتمال هموزیگوت بودن اولین فرزند کازین‌های درجه اول برای آلل مضر (*) که توسط پدربزرگ مشترک حمل می‌شود، خطر مشابه ۱ در ۶۴ برای آلل‌های مضر متعلق به مادربزرگ مشترک دارد و خطرکلی ۱ در ۳۲ را به همراه دارد.

در تفسیر نتایج ژنتیکی ایجاد کند. به عنوان مثال، یک نسخه از جهش‌های نامشخص بر روی ارایه array-CGH کودکی با مشکلات یادگیری شناسایی شده است، در حالی که هیچ یک از والدین برای انجام آزمایش بعدی در دسترس نیستند. در برخی موارد،فرزندان حاصل یک ازدواج با محارم هستند، یا سابقه خانوادگی یک اختلال ارثی شناخته شده وجود دارد. این مورد ممکن است معضل اخلاقی پیچیده‌ای را برای آزمایش‌های پیش گویی کننده در دوران کودکی برای بیماری‌هایی با سن بروز دیررس ایجادکند. اگرچه اکثرا معتقدند که فرزندخواندگی دلیلی برای استثناء در قراردادهای عادی نیست. درصورتیکه تأیید تشخیص در خانواده امکان پذیر نباشد، این امر می‌تواند منجر به وضعیت پیچیده مشاوره در افراد فرزند خوانده بزرگسال شود. به این ترتیب، اگر تنها بخشی از سابقه خانوادگی، به عنوان مثال سابقه سرطان پستان، شناخته شده باشد، ممکن است آستانه ارائه آزمایش ژنتیکی به دقت مورد بررسی قرار گیرد و به طور بالقوه کاهش یابد.

نگرانی در مورد سوء استفاده احتمالی از آزمایش ژنتیک در نوزادان و کودکان خردسالی که برای فرزندخواندگی آماده هستند، موجب شد انجمن ژنتیک انسانی آمریکا و کالج ژنتیک پزشکی

جدول ۳-۲۱ روابط ژنتیکی بین خویشاوندان و خطر ناهنجاری در فرزندان آنها

رابطه ژنتیکی	نسبت ژن‌های مشترک	خطر ناهنجاری در فرزندان (%)
درجه اول	۱/۲	۵۰
فرزند با والدین		
برادر با خواهر		
درجه دوم	۱/۴	۱۰-۵
دایی -عمو باخواهرزاده - برادرزاده		
خاله - عمه با خواهر زاده-برادرزاده		
کازین درجه اول دوطرفه		
درجه سوم	۱/۸	۵-۳
کازین درجه اول		

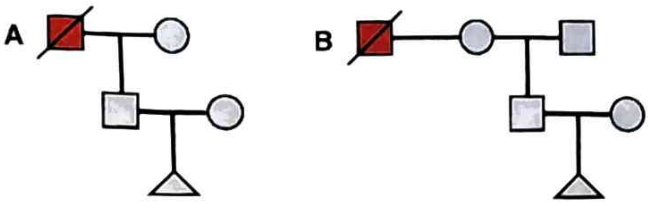
جدول ٤-۲۱ فراوانی سه نوع ناهنجاری اصلی در فرزندان حاصل از ازدواج محارم

ناهنجاری	فراوانی
اختلالات ذهنی	
شدید	۲۵
خفیف	۳۵
ناهنجاری مغلوب اتوزومی	۱۵-۱۰
ناهنجاری‌های مادرزادی	۱۰

آمریکا توصیه‌های مشترکی را صادر کنند. این موارد بر اساس بهترین منافعی که می‌تواند برای کودک داشته باشد تصویب شده است و می‌توان به عنوان آزمایش ژنتیکی حمایت کننده تنها در مواردی که برای هر کودکی در آن سن خاص مناسب است، برای اختلالاتی که در دوران کودکی بروز می‌کنند و برای آنها استفاده از اقدامات پیشگیرانه یا غربالگری قابل انجام است، خلاصه شود. توصیه نامه مشترک از آزمایشات اختلالات غیرقابل درمان در بزرگسالی یابرای تشخیص استعداد به "ویژگی‌های فیزیکی، روانی یا رفتاری در محدوده طبیعی پشتیبانی نمی‌کند.

عدم رابطه پدر فرزندی

تا دهه ۱۹۸۰ مطالعات بر روی گروه‌های خونی مبنای اصلی برای بررسی رابطه پدر فرزندی بود،اما تعیین پدر را نمیتوان باقطعیت ثابت کرد.اگر کودک دارای گروه خونی باشد که در پدر و مادر احتمالی او وجود ندارد می‌توان با اطمینان



شکل ۴-۲۱، عدم رابطه پدر-فرزندی در (A) برای زوجی که پدر مرد فوت شده است آزمایش مخصوص ژنتیکی هانتینگتون از طریق آنالیز هاپلوتیپ (نشان داده نشده است) ارائه شده است. روابط در واقع همانطوری است که در (B) نشان داده شده است. بنابراین آزمایشات پیش از تولد نشان داده نشد، اما لازم بود دلیل آن را برای این زوجین توضیح داده شود، که یک چالش مهم مشاوره بود.

رابطه پدر-فرزندی را رد کرد. به طور مشابه اگر کودک فاقد مارکری باشد که پدر فرضی باید به همه ی فرزندانش منتقل کند، رابطه پدر- فرزندی قابل رد شدن است. برای مثال پدری که دارای گروه خونی AB است نمی‌تواند فرزندی با گروه خونی O داشته باشد. اکنون انگشت‌نگاری DNA جایگزین این روش شده است، که نخستین بار توسط آلک جفری در دهه ۱۹۸۰ طراحی و توسعه یافت و بر اساس توالی‌های تکراری بسیار متغیر DNA به خصوص توالی‌های تکراری بسیارمتغیر پشت سرهم با تکرارهای کوتاه می‌باشد. در حقیقت اثبات رابطه پدر فرزندی در دادگاه به ندرت با دخالت متخصصین ژنتیک بالینی و مشاوران ژنتیک انجام می‌شود.

با این حال ممکن است ازمایش‌های ژنتیکی معمول موارد بسیار پیچیده را بروز دهند، که عمدتا با استفاده از مارکرهای پلی مورفیک و الگوهای هاپلوتایپ، به طور غیر منتظره‌ای عدم رابطه پدر فرزندی را اشکار می‌کنند. در مواردی که این مسئله فاقد عواقب پزشکی باشد، مشاوران ژنتیک به علت تاثیر مخرب ان بر روابط خانوادگی، معمولا نتایج کامل را فاش نمی‌کنند.با این حال به عنوان مثال زوجی را در نظر بگیرید که برای بارداری درخواست آزمایش مخصوص هانتینگتون می‌کنند، (شکل ۴-۲۱)، مرد تصور می‌کند که او در معرض خطر ۵۰% ابتلا به هانتینگتون است زیرا پدر فوت شده او مبتلا بوده است (شکل A ۴-۲۱) و نمی‌خواهد آزمایش‌های پیش گویی کننده را برای خود انجام دهد. آزمایش مخصوص هانتینگتون از مارکرهای پلی‌مورفیسم برای ایجاد یک الگوی هاپلوتایپ به منظور رد این مورد که بارداری در معرض خطر ۵۰% هانتینگتون توارثی است استفاده می‌کند. این آنالیزها نشان داد که پدرمتوفی مرد مبتلا به هانتینگتون نبوده است، بنابراین بسیار بعید است که مرد

در معرض خطر HD هستند (شکل ۴-۲۱). در این موارد نتایج بایستی با حساسیت بالا اعلام شود، زیرا آزمایشات پیش از تولد، دیگر ضروری نیست و این مورد به مشاوره با رویکردهای بسیار دقیق و ماهرانه و خوب نیاز دارد.

مفاهیم بنیادی

۱- مشاورهٔ ژنتیک ممکن است به‌عنوان یک فرآیند ارتباطی که با خطر توسعه یا انتقال یک بیماری ژنتیکی ارتباط دارد، تعریف شود.

۲- مهم‌ترین مراحل در مشاورهٔ ژنتیک شامل به اثبات رساندن یک تشخیص، تخمین خطر عود مجدد، انتقال اطلاعات مربوطه و ارائه پشتیبانی است.

۳-نظریه مشاوره شخص محور و غیر دستوری و غیرقضاوتی است. هدف مشاورهٔ ژنتیک فراهم کردن اطلاعات دقیقی است که مشاوره گیرندگان را قادر می‌سازد تا تصمیمات کاملاً آگاهانهٔ خود را بگیرند و به راهنمایی افراد در فرایند تصمیم گیری کمک کنند.

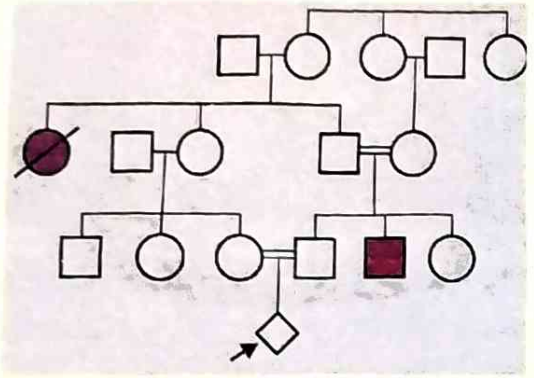
۴- ازدواج بین خویشاوندان همخون باعث افزایش خطر ابتلا به اختلالات مغلوب آتوزومی در فرزندان آینده می‌شود. احتمال این‌که کازین‌های درجه اول بیماری مغلوب آتوزومی داشته باشند تقریباً ۳% است اگرچه این خطر در صورت وجود سابقهٔ خانوادگی یک بیماری ژنتیکی خاص، می‌تواند بیشتر شود.

۵- برخی موقعیت‌ها چالش‌های عمده‌ای را در مشاوره‌های ژنتیک ایجاد می‌کند به ویژه اگر آشکارسازی نتایج غیرمنتظره باشد (معمولا در مواردی که عدم وجود رابطه ی پدر فرزندی از طریق معمول آنالیز ژنتیکی آشکار شود. سایر مواردی که نیاز به مشاوره ماهرانه دارند عبارتند از ارتباط در موارد فرهنگی متفاوت، استرس شدید عاطفی در خانواده هنگامی که افراد برای انجام آزمایش‌های پیش‌گویی کننده تحت فشار هستند می‌باشد.

۶- استفاده گسترده از توالی یابی نسل آینده، نه تنها از نظر پیچیدگی بالقوه یا عدم قطعیت نتایج، موجب چالش در مشاوره می‌شوند بلکه مستلزم مشارکت چشمگیر متخصصان ژنتیک فعال می‌باشد که ممکن است تاکنون نقش کمی در بحث مشاوره ژنتیک داشته باشند.

سناریو بالینی ۱

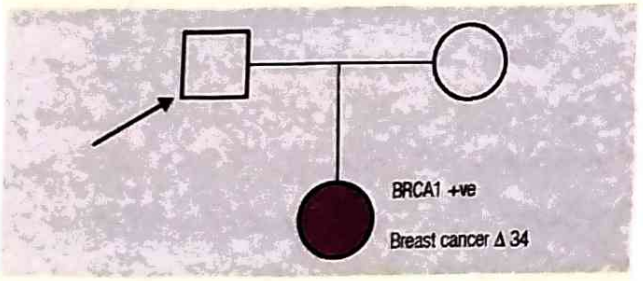
زوجی به کلینیک مراجعه می‌کنند تا در مورد خطر ابتلای نوزادشان به کمبود آدنوزین دآمیناز - یک بیماری مغلوب اتوزومی که منجر به نقص ایمنی مرکب شدید می‌شود، صحبت کنند. آنها دارای ازدواج خویشاوندی هستند و کازین‌های درجه اول هستند.



برای مشاوره موثر زوجین، باید شرایط را بشناسید، خطر داشتن فرزند مبتلا برای آنها را محاسبه کنید و در مورد گزینه‌های موجود برای تشریح بیشتر خطر برای فرزند متولد نشده بحث کنید.

سناریو بالینی ۲

یک بیمار به کلینیک مراجعه می‌کند تا در مورد آزمایش پیش بینی کننده جهش BRCA1 که در دخترش شناسایی شده است صحبت کند. همسر وی قبلاً نتیجه آزمایش پیش بینی منفی داشته است، بنابراین احتمال می‌رود که او یک حامل اجباری باشد. آزمایش پیش‌بینی او نیز منفی است. توضیحات بالقوه در این مورد چیست و در آینده چه خواهید کرد؟



فصل ۲۲

مسائل اخلاقی و قانونی در ژنتیک پزشکی

اگر صرفا نقشه کامل توالی DNA تا اخرین نوکلئوتید را به عنوان یک مرجع به حساب آوریم، ممکن است به پوچ بودن جزئی نگری منجر شود_ این تصور اشتباه است که ماهمه چیز را درباره انسان بودن می‌دانیم.جبرگرایی نیز یک پوچی است که آنچه که هستیم پیامد مستقیم یا غیر مستقیم ژنوم ما می‌باشد.

Victor McKusick (1991)

اخلاق شاخه‌ای از علم می‌باشد که به اصول اخلاقی و به نوبه خود به اصول درست و نادرست، عدالت و معیارهای رفتاری مربوط می‌شود. به طور مرسوم نکات مرجع مبتنی بر دیدگاه‌های فلسفی و مذهبی اعضای آگاه، محترم و متفکر جامعه است. به این ترتیب، آیین نامه اخلاقی که توسط اکثر افراد، معقول و قابل قبول می‌باشد تکامل یافته و اغلب اساس دستورالعمل‌ها یا مقررات حرفه‌ای را تشکیل می‌دهد. ممکن است این استدلال شود که هیچ اصل مطلقی در موارد اخلاقی وجود ندارد. در موارد پیچیده، که ممکن است در آنها رقابت و ادعاهای متناقض در مورد اصول اخلاقی وجود داشته باشد، تصمیمات و اقدامات عملی، اغلب باید برمبنای توازن بین وظایف، مسئولیت‌ها و حقوق افراد باشند. اخلاق مانند علوم دیگر ثابت نیست بلکه درحال پیشرفت می‌باشد و در حقیقت پیشرفت علم اخلاق و سایر علوم به شدت بهم مرتبط هستند.

مسائل اخلاقی در تمام شاخه‌های پزشکی مطرح است، اما ژنتیک انسانی چالش‌های خاصی را ایجاد می‌کند، زیراکه هویت ژنتیکی نه تنها بریک فرد بلکه بر خویشاوندان نزدیک و خانواده‌های بزرگ مانند جامعه تأثیر می‌گذارد. در ذهن عموم مردم، ژنتیک بالینی و مشاورهٔ ژنتیک به‌سادگی با «یوژنیک» اشتباه گرفته می‌شود- که به‌عنوان علم بهبود یک گونه ازطریق تولیدمثل و خالص سازی تعریف می‌شود. نکته مهم این است که ژنتیک بالینی مدرن هیچ ارتباطی با فلسفه‌های ترسناک یوژنیک که در آلمان نازی و تا حد بسیار کمتری در سایر نقاط اروپا و ایالات متحده بین دو جنگ جهانی به کار می‌رود، ندارد. اصلاح یوژنیک در یک دوره رایج بود. که این اصلاح اولین بار توسط فرانسیس گالتون در سال ۱۸۸۳، یک سال پس از مرگ پسرعموی ناتنیش چارلز داروین بیان شد. سه کنگره بین‌المللی یوژنیک در سال‌های ۱۹۱۲ تا ۱۹۳۲ اولین بار در لندن تحت عنوان روز خوب و عالی در علم سیاست و برنامه ریزی اجتماعی برگزار گردید. در آمریکا یک دفتر ثبت احوال در سال ۱۹۱۰ با بودجه موسسه کارنیج تأسیس شد. و تا اواسط دهه ۱۹۳۰ که بی‌اعتبار شد، تحقیقات خود را انجام داد. این مکان در نهایت در سال ۱۹۶۲ تحت عنوان آزمایشگاه کلد اسپرینگ هاربر نام‌گذاری شد.

قبلا بر این اصل اساسی تأکید شده است که مشاوره ژنتیکی یک فرایند ارتباطی غیر دستوری و بدون قضاوت است که به موجب آن اطلاعات حقیقی برای تسهیل انتخاب‌های شخصی آگاهانه ارائه می‌شود. در واقع ژنتیک بالینی اخیرا در عملی کردن و ترویج خودمختاری در پزشکی پیشگام بوده‌اند و ۵% بودجهٔ اولیه در پروژهٔ ژنوم انسان برای تأمین مطالعات مالی در زمینهٔ پیامدهای اخلاقی و قانونی و اجتماعی دانش به‌دست آمده از پروژه، اختصاص داده شد.

این مورد در شناخت چالش‌های جدید ایجاد شده توسط اکتشافات و فناوری نوین در ژنتیک مولکولی است. آگاهی و بحث مشتاقانه ادامه داشته که مجادله پیرامون سیاست‌ها و عملکردها در افشای (یافته‌های اتفاقی) (incidental findings) توالی‌یابی کل ژنوم یا اگزوم را بدون در نظر گرفتن پیچیدگی‌های پیرامون رضایت برای چنین آزمایش‌هایی منعکس می‌کند. که این فناوری وارد جریانات اصلی در حوزه پزشکی می‌شود نیازمند حمایت و هدایت قانون است. متخصصین ژنتیک بالینی در این باره مشاوره انجام می‌دهند.

با ورود این تکنولوژی‌ها به جریان اصلی پزشکی، به دستورالعمل‌ها و برخی از حمایت‌های پزشکی نیاز است. و متخصصان ژنتیک بالینی اغلب به خوبی توصیه‌ها را ارائه می‌دهند. در این فصل برخی از زمینه‌های بحث برانگیز و دشوار را بررسی می‌کنیم اگرچه اغلب رویکرد درست و غلطی وجود ندارد و دیدگاه افراد تا حد زیادی متفاوت است. گاهی در یک محیط بالینی بهترین چیزی که می‌توان به آن امیدوار بود، رسیدن به یک سازش قابل قبول دوجانبه است. با توافق صریح مبنی بر اینکه دیدگاه‌های مختلف محترم شمرده می‌شود و با درنظر گرفتن وجدان شخصی نیازهای بیمار شناسایی و یا حداقل مورد توجه کامل قرار می‌گیرند.

اصول کلی

چهار اصل با سابقه در اخلاق پزشکی که مورد توافق عموم هستند،در کادر ۱-۲۲ فهرست شده است. این اصول که توسط Tom Beauchamp و James Childress اخلاق‌دانان آمریکایی توسعه یافته و حمایت شده اند یک چارچوب قابل قبولی را ارائه می‌دهند، اگرچه بررسی دقیق بسیاری از مشکلات مربوط به محدودیت‌های این اصول و تضادهای آشکار بین آنها را نشان می‌دهد. هر فردی که درزمینه ژنتیک بالینی فعالیت میکند، دیر یا زود با موقعیت‌های پیچیده و چالش‌برانگیز اخلاقی مواجه خواهد شد که بعضی از آنها مشکلات دشواری را مطرح می‌کنند،که هیچ راه‌حل مشخص و کاملی برای آن‌ها وجود ندارد. همانطور که بیماران نیاز به ارزیابی خطرات هنگام انتخاب یک گزینه‌ی درمانی دارند، بنابراین پزشک بالینی یا مشاور نیز می‌تواند این اصول را در مقابل اصول دیگر متعادل کند. یک مشکل خاص در ژنتیک پزشکی می‌تواند اصل خودمختاری باشد، با توجه به این‌که، ما دارای ژن‌های مشترک با خویشاوندان بیولوژیکی‌مان هستیم. خودمختاری فرد گاهی باید با مفید یا مضر بودن آن برای اعضای خانواده نزدیک سنجیده شود.

اصل اخلاقی childress and Beauchamp framwork تنها موردی نیست که کاربرد دارد و سایر افراد اصول اخلاقی را به صورت عملی گسترش داده‌اند. این موارد شامل چارچوب کاری جانسون Jonsen (کادر ۲-۲۲)، و طرح دقیق‌تر توسعه یافته توسط Mike Parker از مرکز Ethox آکسفورد است (کادر ۳-۲۲) که برمبنای پیشنهادهای قبلی ارائه شده‌اند. در مجموع این موارد با هم، یک رویکرد علمی در علم اخلاق بالینی ارائه می‌کند که یک رشتهٔ توسعه یافته در مراقبت بهداشتی می‌باشد.

کادر ۱-۲۲ اصول اخلاقی اساسی

- خودمختاری - شامل احترام به فرد، حریم خصوصی، اهمیت رضایت آگاهانه و محرمانه بودن
- خیرخواهی - اصل جستجوی منافع بیمار و در نتیجه عمل به نفع بیمار
- عدم ضرر رساندن - اصل جستجوی برای اسیب نرساندن به بیمار، (یعنی، قرار دادن بیمار در وضعیت بدتر از قبل از درمان)
- عدالت - شامل انصاف برای بیمار در زمینه منابع در دسترس، برابری در دسترسی و فرصت

کادر ۲-۲۲ چارچوب جانسون؛ یک رویکرد کاربردی در اخلاق بالینی.

- علائمی برای مداخلات پزشکی - تائید تشخیص. تعیین گزینه‌های درمانی و پیش آگهی هر یک از گزینه‌ها
- مزیت‌های بیمار - آیا بیمار دارای صلاحیت است؟ اگر چنین است، او چه می‌خواهد؟ در صورت عدم صلاحیت، چه چیزی به نفع بیمار است ؟
- کیفیت زندگی - آیا درمان پیشنهادی کیفیت زندگی بیمار را بهبود می‌بخشد؟
- ویژگی‌های زمینه‌ای - آیا عوامل مذهبی، فرهنگی یا قانونی در تصمیم گیری فرد تأثیر دارند؟

در عمل، مسائلی که معمولا در کلینیک ژنتیک، در هنگام برخورد با بیمار ایجاد می‌شوند، در اینجا تشریح شده است.

خودمختاری

بیمار باید توانایی تصمیم گیری داشته باشد و مسئولیت تصمیم گرفته شده را بپذیرد. میزان امکان‌پذیری این امر، تابعی از کیفیت اطلاعات داده شده است. گاهی بیماران در جست و جوی راهنمائی‌هایی هستند تا به آنها در تصمیمی که می‌گیرند، اطمینان بدهد و این امر مستلزم قضاوت پزشک یا مشاور می‌باشد که چقدر راهنمایی در یک موقعیت خاص مناسب است. بیمار باید هر زمان که قصد داشت دیگر ادامه ندهد، احساس آرامش کند و آزادانه در هر مرحله‌ای از فرایند انصراف دهد. این مورد به‌ویژه در زمینه آزمایش‌های ژنتیکی پیش‌بینی کننده و تصمیمات تولیدمثلی به کار می‌رود.

انتخاب آگاهانه (informed choice)

بیمار باید اطلاعات کامل در مورد همه‌ی گزینه‌های در دسترس در یک موقعیت خاص، از جمله عدم شرکت در فرایند را

کادر ۳-۲۲ چارچوب کاری اخلاق بالینی در مرکز Ethox (مایک پارکر)

۱. حقایق بالینی و سایرحقایق مرتبط (به عنوان مثال، فعالیت خانوادگی، حمایت پزشک عمومی) چیست؟
۲. چه چیزی یک فرایند تصمیم گیری مناسب را تشکیل می‌دهد؟
- چه کسی باید مسئول باشد؟
- چه زمانی باید تصمیم گیری شود؟
- چه کسانی دخالت می‌کنند؟
- قوانین عملکردها (به عنوان مثال، محرمانه بودن) چیست؟

۳. فهرست گزینه‌های منتخب دردسترس.
۴. ویژگی‌های اخلاقی مهم هر گزینه چیست؟ مثلا:
- بیمار تمایل دارد چه اتفاقی بیفتد؟
- آیا بیمار دارای صلاحیت است؟
- اگر بیمار صلاحیت ندارد، بهترین "منافع" او در چه می‌باشد؟
- پیامدهای قابل پیش بینی هر گزینه چیست؟

۵. قانون یاراهنما در مورد هر کدام از این انتخاب‌ها چه نظری دارد؟
۶. برای هر انتخاب حقیقی، استدلال‌های اخلاقی موافق و مخالف رامشخص شود.
۷. یک انتخاب را بر اساس قضاوت درمورد مزایای نسبی این استدلال‌ها برگزیده شود.
- چگونه این مورد با گزینه‌های دیگر قابل مقایسه است؟
- آیا کلید واژه‌هایی وجود دارند که برای معنی آنها توافق نیاز باشد. (به عنوان مثال، "بهترین منافع""شخص")؟
- آیا استدلال‌ها "معتبر" هستند؟
- نتایج قابل پیش بینی (موضعی و وسیع تر) باید مورد نظر باشد
- آیا انتخاب‌ها احترام فردی را حفظ می‌کند؟
- پیامدهای این تصمیم گیری چیست که به عنوان یک قانون کلی مورد استفاده قرار گیرد؟

۸. قوی ترین استدلال مخالف گزینه‌ای که انتخاب کرده اید مشخص شود
۹. آیا می‌توان این استدلال را مردود دانست ؟ دلایل چیست؟
۱۰. تصمیم گیری.
۱۱. مرور این تصمیم با توجه به وقایع رخدادی که حقیقتا رخ می‌دهد و نتیجه آن است.

دریافت کند. پیامدهای بالقوهٔ هر تصمیم، باید مطرح شود. هیچ اجباری نباید اعمال شود و پزشک یا مشاور نباید برای منفعت، بیمار را به سمت هریک از اقدامات خاص هدایت کند.

رضایت آگاهانه (informed consent)

قبل از انجام هر رویکرد و آزمایش باید به بیمار توضیحات صادقانه و کامل داده شود. اطلاعات باید دربرگیرنده جزئیات خطرات، محدودیت‌ها، پیامدها و نتایج احتمالی هر رخداد باشد. در شرایط کنونی باتوجه به اطلاعات کامل و قرارداد پزشک و بیمار، به‌طور کلی برای هر عملی شامل دسترسی بیمار به سوابق پزشکی، عکس‌برداری بالینی، آزمایش ژنتیکی و ذخیرهٔ DNA- نوعی از رضایت‌نامه امضاء شده از بیمار می‌گیرند. در واقع برای گرفتن یک نمونه خون که از آن DNA استخراج و ذخیره شود، هیچ الزام قانونی برای اخذ رضایت‌نامه امضاء شده مطرح نیست. این موضوع توسط قانون بافت انسانی انگلستان (The UK Human Tissue Act) در سال ۲۰۰۴ مورد توجه قرار گرفت. برطبق این مصوبه، DNA مانند نمونه‌های بیوپسی یا مواد سلولی، (بافت انسانی) را تشکیل نمی‌دهد که برای آن رضایت نامه رسمی لازم است، «بافت» چه از موجود زنده یا مرده گرفته شود. این قانون مستلزم آن است که وقتی موادسلولی برای دریافت اطلاعات ژنتیکی برای فرد دیگری گرفته می‌شود، رضایت نامه رسمی دریافت شود. این موضوع باید در یک محیط پزشکی به روشنی بحث و ثبت شود.

در ژنتیک بالینی بسیاری از بیمارانی که کاندید معاینات بالینی و آزمایشات ژنتیکی هستند، کودکان یا بزرگسالانی با مشکلات یادگیری می‌باشند که فاقد توانایی ارائه رضایت نامه رسمی هستند. علاوه‌بر این، نتیجه هر معاینه یا آزمایش ممکن است فقط با احتمال کمی به نفع بیمار باشد، اما به طور بالقوه برای اعضای خانواده بسیار مفیداست. در این حالت قانون نقش مهمی دارد. در انگلستان و والز، لایحه توانایی ذهنی که در سال ۲۰۰۵ تصویب شد در سال ۲۰۰۷ اجرا و برای افراد بزرگسال ۱۶ سال به بالاتر اعمال شد. این لایحه، جایگزین قانون برای مراقبت‌های بهداشتی و اجتماعی شد و یک وظیفه قانونی در استفاده از قوانین وجود دارد و ازمایش توانایی (کادر ۴-۲۲) برای تصمیم‌گیری در ارتباط با افرادی که توانایی تصمیم گیری ندارند، اعمال می‌شود.

تصمیمات باید برمبنای بهترین منافع بیمار در نظر گرفته شوند. ولی بایستی منافع گسترده‌تری را که به خانواده نیز مرتبط می‌شود، در بربگیرند. در انگلستان و والز قانون به یک فرد مناسب که توسط دادگاه حفاظت منصوب شده (وکیل) اجازه می‌دهد از طرف آن‌ها اقدام کند. در صورتی که در اسکاتلند به طور قانونی به بعضی افراد بزرگسال تعیین شده، از جمله اعضای خانواده اجازه داده شده تا ازطرف فردی که توانایی ندارد رضایت دهند.

بریتانیا مانند سایر کشورها شروع به استفاده گسترده از فناوری ژنومی کرده است که در اینده نزدیک در طب رایج، شایع

کادر ٤-٢٢ لایحه توانایی ذهنی سال ۲۰۰۵ انگلستان و والز- اصول، تعاریف و آزمایشات توانایی

اصول

- فرض این است که فرد توانمند در نظر گرفته شود مگر اینکه خلاف آن اثبات شود.
- تصمیمی که برای فردی بدون توانایی گرفته می‌شود باید بهترین انتخاب باشد.
- برای کمک به فرد در تصمیم گیری، باید اقدامات عملی انجام گردد.
- در صورتیکه آزمایش توانایی انجام شد، به تصمیم گرفته شده باید احترام گذاشت.

تعریف توانایی:

فردی که در زمان موردنظر به دلیل نقص یا اختلال در عملکرد ذهن یا مغز نتواند در رابطه با موضوعی تصمیم‌گیری کند، فاقد توانایی است

- در رابطه با هر تصمیمی بنابراین:
- زمان خاص (توانایی فرد بسته به تصمیم متفاوت است)
- تصمیم گیری خاص (صلاحیت بسته به تصمیم متفاوت است)

آزمایش توانایی:

در یک زمان خاص و برای یک تصمیم خاص، شخص باید:

- اطلاعات مربوط به تصمیم را درک کند
- حفظ اطلاعات را انجام دهد.
- اطلاعات را به عنوان بخشی از تصمیم گیری بسنجد
- تصمیم را مطرح کند.

خواهد شد. این مورد چالش‌های مهمی را برای فرایند رضایت آگاهانه ایجاد می‌کند، زیرا از پزشکان نه تنها انتظار می‌رود که اطلاعات دقیقی در مورد آزمایش بالینی و نتایج احتمالی آن ارائه دهند، بلکه بایستی در مورد رضایت استفاده از داده‌های ژنومی یک فرد توسط گروه‌های تحقیقاتی شخص سوم نیز بحث کنند. این امر موجب افزایش قابل توجهی در حجم کار پزشکان پرمشغله بالینی می‌شود که ممکن است تجربه کمی در بحث آزمایش ژنتیکی داشته باشند و بنابراین بسیار حائز اهمیت است که آموزش، راهنمایی و پشتیبانی مناسب در دسترس باشد.

محرمانه بودن (Confidentiality)

یک بیمار در مورد محرمانه ماندن کامل اطلاعاتش حق دارد و به‌وضوح بسیاری از مسائل در ارتباط با بیماری ژنتیکی وجود دارند که یک بیمار یا یک زوج مایل هستند که مسائل آنها کاملاً خصوصی نگه داشته شود. بدنامی و احساس گناه ممکن است هنوز با مفهوم بیماری وراثتی همراه باشند. به‌طور مرسوم، خدمات ژنتیکی تمایل دارند پرونده‌های خانوادگی را جدا از پرونده‌های بیمارستانی بیمار نگه دارند، نه تنها به علت ماهیت حساس اطلاعات، بلکه به این دلیل که جزئیات قابل‌توجهی از افراد غیراز پروباند وجود دارد.

ظهور سیستم ثبت الکترونیکی مفهوم محرمانه بودن در ژنتیک را به چالش می‌کشد، زیرا این سیستم عموما برای همه‌ی کارکنان مراقبت‌های بهداشتی قابل دسترس هستند. اطلاعات دقیق در مورد اعضای خانواده به وضوح نباید در سوابق یک فرد، بدون رضایت اختصاصی، وجود داشته باشد. و ممکن است موارد خاصی وجود داشته باشد که بیماران تمایل به آشکار کردن آن‌ها نداشته باشند. به عنوان مثال یک نتیجه پیش بینی کننده هانتینگتون HD.

بنابراین توجه دقیق به طراحی چنین سیستم‌هایی مهم است. به طور مرسوم محرمانه بودن تنها در شرایط حاد باید نقض شود، به عنوان مثال هنگامی که تصور شود رفتار یک فرد می‌تواند خطر بالایی برای آسیب رساندن به خود یا دیگران داشته باشد، به‌هرحال در تلاش برای کمک به برخی بیماران در کلینیک ژنتیک، ممکن است داشتن نمونه‌ای از DNA یک عضو کلیدی خانواده مطلوب باشد، که الزاما حداقل برخی جزئیات را آشکار می‌کند.همچنین به اشتراک گذاشتن اطلاعات و نتایج حاصل از خدمات ژنتیکی، بین مناطق مختلف موجب مشکلاتی می‌شود. این یک موضوع پیچیده و بسیار مورد بحث در زمینه بیماری‌های ژنتیکی و ارثی می‌باشد. اما اصل رضایت گرفتن از بیمار به منظور انتشار و به اشتراک گذاری اطلاعات باید در نظر گرفته شود.

عمومیت جهانی (Universality)

در بسیاری از تفکرات سنتی اخلاقی پزشکی، خودمختاری فرد را به‌عنوان مهم ترین موضوع در نظر دارند. درک چالش‌های اخلاقی که توسط ژنتیک مطرح شده، مسبب درخواست‌هایی برای عمل گرایی جدید در اخلاق زیستی است و برمبنای این مفهوم بناشده است که ژنوم انسان اساساً در همه انسان‌ها مشترک می‌باشد (و در واقع باید - به عنوان یک منبع مشترک در نظر گرفته شود زیرا همه ما در این سطح هویتی اشتراک داریم. آنچه ما از ژنوم یک فرد، یک خانواده یا یک جمعیت می‌آموزیم مزایای بالقوه‌ای را به همراه دارد که بسیار بالاتر از تأثیر و ارتباط فوری آن بر شخص یا اقوام وی است. از این رو، در نظر گرفتن اینکه چگونه اطلاعات ژنتیکی دارای مزایای پزشکی که ممکن

است دور از دسترس باشد به بهترین نحوهٔ مبادلهٔ شوند، یک گام مستقیم و طبیعی است. بنابراین، این نگرش اخلاقی منجر به تحقق احترام متقابل، روابط متقابل و شهروندی جهانی در زمینهٔ ژنتیک انسانی می‌شود. این مسئله موجب می‌شود فرد مسئولیت خود را نسبت به دیگران و نیز جامعه، در زمان حال و هم در آینده در نظر بگیرد.

با این حال، در این میان، باید با بسیاری از مشکلات اخلاقی جدی روبرو شد و به نحوی با آن‌ها برخورد کرد، و اکنون به چند مورد از آن‌ها می‌پردازیم.

مشکلات اخلاقی در کلینیک ژنتیک پزشکی

تشخیص پیش از تولد

درحال حاضر روش‌های زیادی برای تشخیص ناهنجاری‌های ساختاری و اختلالات ژنتیکی در طی سه ماهه اول و دوم حاملگی در دسترس هستند. در دسترس بودن آزمایش‌هایی برای انجام این تشخیص‌ها همراه با قانون سقط جنین در سال ۱۹۶۷ منجر به اولین انتخاب حقیقی در زمینه بارداری در تاریخ بشر شده است. شگفت‌آور نیست که موضوع تشخیص پیش از تولد و متعاقبا پیشنهاد خاتمهٔ بارداری، مشکلات بسیار دشواری را برای کسانی که مستقیما با آن مواجه هستند ایجاد می‌کند، و سؤالات جدی را دربارهٔ نگرش جامعه و مراقبت از افراد دارای معلولیت ذکر می‌کند. در انگلستان در صورتیکه جنین مشکل کشنده‌ای مانند آنسفالی داشته باشد یا چنانچه یک خطر جدی معلولیت ذهنی یا فیزیکی عمده وجود داشته باشد ختم بارداری تا هفته‌های ۲۴ بارداری و بعداز آن مجاز است.بنا به دلایلی اصطلاحی مانند جدی (serious) در قوانین مربوطه مورد تعریف قرار نگرفته اند، اما این مسئله به طور اجتناب ناپزیری می‌تواند منجر به اختلاف نظر در مورد تفسیر شود.

مشکلات مربوط به تشخیص پیش از تولد را می‌توان با درنظرگرفتن برخی از اصول کلی که قبلا مورد بحث قرار گرفته‌اند، توضیح داد. مورد اول این فهرست رضایت آگاهانه می‌باشد. در انگلستان به تمام زنان باردار در سه ماهه اول، غربالگری سرم مادر برای سندرم داون، سندرم ادواردز و سندرم پاتائوپیشنهاد می‌شود.این غربالگری شامل آزمایش خون در کنار ارزیابی عدم شفافیت گردنی با سونوگرافی در هفته ۱۲ توصیه می‌گردد. علاوه بر این در هفته ۲۰ اسکن آنومالی جنینی معمول می‌باشد و جایگزین روش ارزیابی میزان α- فتوپروتئین سرم مادری برای بررسی نقایص لوله عصبی درهفته ۱۶ شده است. از جنبه نظری تمام زنانی که تحت این آزمایش قرار می‌گیرند باید درک کاملی از مفاهیم ضمنی بالقوهٔ آن داشته باشند. جهت کسب رضایت کاملاً آگاهانه در این شرایط زنان باردار ضروری است که مشاورهٔ دقیق توسط متخصصان صبورکه آگاه، با تجربه و دلسوز هستند، در دسترسی آنها باشد. در عمل ممکن است همیشه این کار اجرا نشود. در واقع شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد کیفیت اطلاعات فراهم شده بسیار متفاوت است. در انگلستان به تمام زنان باردار در طول نوبت مامایی یک بسته حاملگی که شامل اطلاعات مکتوب دقیق درمورد آزمایش‌های غربالگری می‌باشد، ارائه شده است، که این اطلاعات بایستی توسط ماما نیز مطرح شود و زمان بیشتری قبل از انجام ازمایش برای پاسخ دهی به سوالات صرف شود.

دشوارترین مشکل در تشخیص پیش از تولد شامل خودمختاری و انتخاب فرد می‌باشد. این مورد به‌ویژه به‌شدت بیماری و تصمیم گیری در مورد موجه بودن خاتمه بارداری مربوط می باشد. این موضوع را می‌توان با توجه به موقعیت‌های زیر نشان داد. حالت اول، والدینی که فرزند اول آنها پسری مبتلا به اوتیسم است و در انتظار تولد فرزند دومشان هستند. آنها می‌دانند که اوتیسم در پسران شایع‌تر از دختران می‌باشد، بنابراین آنان به تعیین جنسیت جنین درخواست می‌کنند تا اگر جنین پسر بود به بارداری خاتمه دهند و در صورتیکه دختر بود بارداری را ادامه دهند. با این حال خطر داشتن فرزند دیگری مبتلا به اوتیسم تنها حدود ۵% است. چنین درخواستی پزشک بالینی و مشاور را باچالش مواجه می‌کند. در انگلستان تعیین جنسیت تنهابه دلایل اجتماعی، برای خاتمه بارداری و همچنین انتخاب رویان به روش تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGD = Preimplantation genetie diagnosis) (که از طریق مشاوره عمومی حمایت شدید می‌شود) غیرقانونی است.وکودکان باید به‌عنوان هدیه به جای کالاهای مصرفی درنظر گرفته شوند. بااین حال در ایالات متحده و سایرکشورها انجام تعیین جنسیت توسط PGD برای «تعادل خانواده family balancing» مجاز است؛ اما در صورتیکه احتمال ابتلا به اوتیسم در فرزند دوم کم است و نمی‌توان تضمین کرد که دختر مبتلانیست، پزشکان در برابر تعیین جنسیت و خاتمه بارداری مقاومت دارند.در حالت دوم درخواست غیرمعمول والدین مبتلا به ناشنوایی مادرزادی را درنظر بگیریدتنها زمانی تمایل به ادامه بارداری دارند که ازمایش‌ها نشان دهد که جنین آنها نیز مبتلا می‌باشد. آیا باید به خودمختاری و انتخاب زوجی که در دنیای ناشنوایی زندگی میکنند احترام گذاشت ؟ازطرف دیگر، اکثر

پزشکان این درخواست را رد می‌کنند ولی این سناریو، مفاهیم وتعاریف را در مورد این‌که شیوه‌ای نرمال (طبیعی) کدام است چالش ایجاد می‌کند.

در حالت سوم هنگامیکه جنین دارای شکاف لب/کام است، ترمیم توسط جراحی معمولاً نتیجه بسیار عالی به همراه دارد. اگر یکی از والدین دوران کودکی ناخوشایندی به‌علت بدنام شدن برای داشتن همان مشکل، تجربه کرده باشد، ممکن است بخواهنداز نظر قانونی یا غیرقانونی انتخاب دیگری کنند.که می‌تواند اینکار را تا هفته ۲۴ بارداری انجام دهد.

موضوع خاتمه حاملگی، اغلب بحث برانگیز می‌باشد و به‌آسانی نیز قابل حل نمی‌باشد. طرفداران این انتخاب، استدلال می‌کنند که خاتمه بارداری انتخابی باید قابل دسترسی باشد، به‌خصوص اگر مانع یک عمر درد و رنج کودک شود. اما تکنیک‌های تشخیص پیش از تولداغلب موجب اطمینان خاطر والدین می‌شوند وممکن است در صورت عدم دسترسی به آزمایشات پیش از تولد این زوج‌ها هیچگاه تصمیمی برای فرزنددار شدن نگیرند. به طور کلی در زمینهٔ بررسی سقط جنین، خاتمه حاملگی به دلیل ناهنجاری جنینی کمتر از ۲%از بیش از۲۰۰۰۰۰ سقط جنین انجام شده در انگلستان در سال ۲۰۱۸ را تشکیل می‌دهند.

افرادی که در زمینه این انتخاب دیدگاه مخالف دارند براساس دلایل مذهبی، اخلاقی یا وجدانی اینگونه استدلال می کنند که خاتمه بارداری کمتر از نوزادکُشی قانونی نیست. موارد کلیدی در این مسأله اخلاقی، نگرش‌های موجود در مورد رویان وجنین است. برای افرادی که معتقدند زیگوت لقاح یافته یک انسان کامل را تشکیل می‌دهد، PGD و تحقیقات جنینی و همچنین اکثر لقاح‌های آزمایشگاهی IVF) (که به دلیل تولید جنین‌های منجمد اضافی انجام می‌شود، غیرقابل قبول است که اکثر آن‌ها هرگز استفاده نمی‌شوند.همچنین این نگرانی نیز وجود دارد که برنامه‌های غربالگری تشخیص پیش از تولد می‌توانند منجر به اعتبار زدایی افراد معلول یا غیرطبیعی در جامعه گردد (با وجود اینکه تعریف این اصطلاحات دشوار است و اغلب به صورت تحقیرآمیز استفاده می‌شود) و احتمالااز منابع در دسترس به جای هزینه درجهت برنامه‌های مراقبت بهداشتی از این افراد، با هدف پیشگیری از تولد آنان استفاده شوند. این بحث مرتبط با موارد اخلاقی با ورود آرایه ژنومی مقایسه‌ای (CGH) به آزمایش‌های تشخیص بیش از تولد مجددا تقویت شد. کمیته مشترک ژنومیک در پزشکی، در سال ۲۰۱۵، توصیه‌هایی برای استفاده از آرایه کروموزومی در بارداری منتشر کرد که راهنمایی واضحی دلالت بر آزمایش آرایه، گزارش بارداری، و جهش یا یافته‌های اتفاقی که نباید به طور معمول انجام شوند، ارائه می‌کند. به عنوان مثال جایگاه‌های حساسیت عصبی با نفوذ کم را گزارش کردند. این راهنما مسلما فقط برخی از یافته‌های بیماری زا مربوط به بارداری یاخانواده را گزارش می‌کند. همانطور که به عصر توالی یابی نسل آینده نزدیک می‌شویم، بحث درمورد توالی یابی کل اگزوم یا ژنوم در تشخیص پیش از تولد ادامه خواهد داشت اگرچه به طور معمول در تمام مراکز ژنتیک در بریتانیا از این روش استفاده نمی‌شود، برخی از آنها بازده تشخیصی عالی را از توالی یابی کل اگزوم پیش از تولد گزارش کرده اند که برای خانواده‌ها هنگام تصمیم گیری در مورد ادامه بارداری مفید بوده است. البته، پیچیدگی‌های تفسیر داده‌های اگزوم با اطلاعات فنوتیپ محدود موجود در محیط، پیش از تولد را نباید دست کم گرفت، و در حالی که دستورالعمل‌های روشنی برای مدیریت این داده‌ها در شرایط پس تولد وجود دارد، دستورالعمل‌های مشابهی برای موارد پیش از تولد نیز مورد نیاز خواهدبود. کاملاً قابل تصور است که طیف وسیعی از آزمایشات از نظر تکنیکی بر روی نمونه DNA آزادجنینی(free fetal DNA (بدون سلول در گردش خون مادر،بدون خطر ایجاد سقط جنین بایک روش تهاجمی امکان پذیر می‌باشد. در حال حاضر، این به عنوان یک تست استاندارد، برای لیست محدودی از بیماری‌ها در انگلستان دردسترس است. با این حال، بیماران می‌توانند یک آزمایش غیرتهاجمی سفارشی با بودجه خصوصی را که برای یک بیماری ژنتیکی خاص طراحی شده است، انتخاب کنند. این تکنولوژی ژنتیکی جدید چگونه بر محدوده آزمایش‌های پیش از تولد که ممکن است ارائه شوند تاثیر می‌گذارد و چه کسی تصمیم گیرنده است ؟ و آیا کسی آنقدر جسور خواهد بود که (ویژگی‌های مطلوب) به عنوان مثال رنگ مو و استعداد موسیقی، ورزشکاری را انتخاب کند؟

نتایج آزمایشات نظرسنجی مشاوره عمومی انجام شده توسط کمیته مشاوره آزمایشات ژنتیکی (که جز کمیسیون ژنتیک انسانی بود و در سال ۲۰۱۰لغو شد) و سازمان باروری و جنین‌شناسی انسان (HFEA)، به‌طور منطقی اطمینان‌بخش بود. این دیدگاه‌ها به روشنی از کاربردهای تکنولوژی ژنتیکی در آزمایشات پیش از تولدبرای اختلالات جدی حمایت می‌کردند، اما نگرانی‌هایی در مورد کاربردهای گستردهٔ تر را نیز شرح دادند. مشابه آن تحقیقات منتشرشده از نظرسنجی نگرش اجتماعی انگلستان، نشان می‌دهد که عموم مردم حامی اینگونه فعالیت‌ها هستند اما برای استفاده

از تکنیک‌ها بـــرای بهبود ژنتیکـــی (Genetic enhancement) با احتیـــاط عمل می‌کنند. بهبود و افزایش بازدهی ژنتیکی از طریق دســـتکاری جنین‌ها یا گامت‌ها، به هویت فردی که توسط قوانین تصادفی ایجاد شده است، لطمه میزند. به نظر می‌رسد که این یک جریان پنهـــان قدرتمند در درک اینکه ما به عنوان یک فرد و به عنوان یک گونه هستیم، می‌باشد. و در زمینه اهدای میتوکندری و باانتقال هسته ازمایش شده است تا از بیماری‌های میتوکندریایی کوتاه کننده طول عمر جلوگیری کند. پس از بحث‌های بسیار در مجلس این امر در انگلستان در سال ۲۰۱۵ قانونی شد و مخالفان و رســـانه‌ها به طور نامناسبی این توســـعه را کودکان سه والدی نامیدند. یک سایت در انگلستان دارای مجوز توسط سازمان لقاح و جنین شناســـی انســـانی برای انجام اهدای میتوکندری است و اولین مجوز به بیمار برای درمان در سال ۲۰۱۸ اعطا شد.

آزمون پیش بینی کننده در کودکی

قابل درک است که گاهی والدین مایلند بدانند که آیا کودک آنها ژن یک بیماری غالب اتوزومی با ســـن بروز در بزرگسالی را که در خانواده وجود داشـــته، به ارث برده اســـت یا خیر. می‌توان استدلال کرد که این دانش به آن‌ها کمک می‌کند تافرزندان خود را به ســـمت مناســـب‌ترین فرصت‌های آموزشی و شغلی هدایت کننـــد و رد کردن درخواســـت آن‌ها به منزله انـــکار حقوق آنها به‌عنوان والدین، به‌حســـاب می‌آید. به طور مشابه، والدین ممکن است برای مشخص شـــدن وضعیت کودکان خردسال سالمشان که در معرض خطر ناقل بودن برای یک بیماری مغلوب اتوزومی (مانند فیبروز کیستیک) هستند، درخواست آزمایش کنند.

مشـــکل موافقت با این نوع درخواســـت این است که حق خودمختاری فردی آیندهٔ کـــودک را نقض می‌کند. بنابراین اکثر متخصصـــان ژنتیک توصیه می‌کنند که این آزمایش بایســـتی تا زمانی که کودک به ســـن تصمیم‌گیری آگاهانه برســـد، به تاخیر بیفتد. همچنین در رابطه با آســـیب‌های روانی احتمالی ناشـــی از رشـــد کودک با آگاهی در مورد ابتلا به یک اختلال ارثی جدی با سن شروع در بزرگسالی یا حامل بودن برای یک اختلال مغلوب، به‌ویـــژه اگر نتیجه این آزمایش‌هـــا در خواهر و برادرهای کودک منفی شده باشند، نگرانی‌هایی وجود دارد.

با این حال، اگرچه بین متخصصان ژنتیک اتفاق نظر وجود دارد، که کـــودکان نباید از نظر وضعیت ناقل بودن مورد آزمایش قرار گیرند، اما شـــواهدی وجود دارد که نشـــان می‌دهد در چنین آزمایشـــاتی آســـیب‌های روانی و عاطفی کم می‌باشـــد. البته در صورتی که آزمایش پیش‌بینی کننده مستقیما به نفع کودک باشد، به طوریکه نیاز به مداخله پزشکی یا جراحی در کودکی شناسایی شود؛ در این صورت شرایط بسیار متفاوت است.

این حالت در مـــورد بیماری‌هایی مانند هایپرکلســـترومی خانوادگی و همچنین برخی از ســـندرم‌های مستعدکنندهٔ سرطان خانوادگی، در زمانیکه خطر ســـرطان در دوران کودکی وجود دارد و غربالگـــری میتواند برای آن ارائه شـــود، صدق می‌کند. (جدول ۱۴،۹) و گاهی در غربالگری اولیه جراحی پیشگیری‌کننده در بیمار انجام می‌شـــود. به طور کلی، در این شرایط آزمایش ژنتیکی در زمانی که آزمایشات غربالگری یا اقدامات پیشگیرانه آغاز می‌شود، توصیه می‌شود.

یکی از اســـتدلال‌هایی که بـــرای آزمایش نکردن کودکان برای اختلالات با سن شـــروع در بزرگسالی وجود دارد این است که والدین ممکن اســـت به فرزند خود دیدگاه متفاوتی و یا حتی تعصب‌آمیز پیدا کنند. این نوع اســـتدلال در ارتباط با مواردی از PGD نیزبیان شـــده اســـت که جنین‌ها را نه تنها برای عدم ابتلا بـــه آنمی فانکونـــی، بلکه به عنوان یک اهدا کننده ســـلول‌های بنیادی بالقوه برای یک کودک آســـیب دیده انتخاب کنند که به اصطلاح به آن خواهر-برادر نجات‌دهنده (savior sibling) گویند و ایـــن تکنیک برای اولین بار در ســـال ۲۰۰۰ در امریکا به طور موفقیت‌آمیزی انجام شـــد. افرادی که به این اســـتفاده از فناوری اعتراض دارند، نگرش ســـودگرایانه یا ابزاری را نسبت به کودکی کـــه از این طریق به وجود آمده انـــد، ذکر می‌کنند. علاوه بر این کودکی که بدین شیوه متولد می‌شـــود هیچ حق انتخابی در این مورد که اهداکننده بافت همسان با خواهر و برادر بیمارشان باشند، ندارد. آیا کودک احساس سواستفادهٔ ابزاری توسط والدین خواهد کرد و در صورتی که درمان با شکســـت مواجه شـــود و خواهر یا برادر بیمار او فوت کند، چه احساسی خواهد داشت؟ در حال حاضر این سوالات غیر قابل حل هســـتند زیرا اکثر کودکانی که با این روش ایجاد شده‌اند هنوز جوان هستند.

کاربردهـــای آزمایشـــات ژنتیـــک برای اعضـــای خانواده نزدیـــک (آزمایش غیرعمـــدی یا انجام آزمایش توســـط وکیل)

در یک فرد نتیجه آزمایش مثبت می‌تواند کاربردهای مهم و اساسی برای خویشاندان پیشین نزدیک داشته باشد، که خودشان ممکن اســـت مایل نباشـــند از وضعیت بیماری خود مطلع شوند. برای مثال HD (بیماری هانتینگتون) را در نظر داشته باشید. یک

مرد جوان ۲۰ ساله قبل از تشکیل خانواده به دلیل اینکه پدربزرگ پدری ۶۵ ساله‌اش دارای تشخیص تایید شده بیماری می‌باشد، درخواست انجام آزمایشات پیش بینی کننده می‌نماید. آزمایش پیش‌بینی کننده نسبتاً ساده خواهد بود، البته درصورتی که پدرش که بطور مشخص به احتمال در خطر پیشین ابتلا به بیماری قرار دارد، مایل نباشد بداند که آیا بیماری را بروز خواهد داد یا خیر. بنابراین مرد جوان این سوال دشوار که چگونه بدون انجام آزمایش غیرعمدی پیش‌بینی کننده بر روی پدرش درخواست آزمایش برای خودش امکان‌پذیر است را مطرح می‌کند. در مرد جوان نتیجه آزمایش منفی، وضعیت قبلی را برای پدرش بدون تغییر باقی می‌گذارد، اما پنهان کردن نتیجه آزمایش مثبت از پدر او ممکن است دشوار باشد. پسر می‌داند که اگر پدرش تا قبل از این، بیماری را بروز نداده باشد، پس از این، بیماری را بروز خواهد داد. اگرچه این می‌تواند سناریوی دشواری باشد، دستورالعمل‌های مدون شده در سال ۱۹۹۴ به این نتیجه رسیدند که تمام تلاش باید توسط مشاوران و افراد مربوطه انجام شود تا به یک راه حل رضایت بخش دست یابند. اکثر متخصصان ژنتیک از این تبصره پیروی می‌کنند که «اگر نمی‌توان به اتفاق نظر رسید، حق فرزند بالغ بر دانستن وضعیت‌اش باید بر حق ندانستن والد اولویت داشته باشد».

کاربرد آزمایشات ژنتیک برای اعضای دورتر خانواده

به طور کلی توافق شده‌است که تشخیص بیماری اگر می‌تواند برای سایر اعضای خانواده کاربردهایی داشته باشد، باید منجر به ارائه آزمایش‌هایی به اعضای دورتر خانواده شود (به عنوان مثال، جابه‌جایی متعادل و بیماری‌های وابسته به X مغلوب جدی و حاد). مشکل اخلاقی مهمی که مطرح می‌شود، ممکن است موضوع محرمانه ماندن اطلاعات باشد. معمولاً از یک ناقل بیماری جدی وابسته به X مغلوب یا جابجایی خواسته می‌شود تا خویشاوندان نزدیک خود را از آن مطلع نماید، زیرا این احتمال وجود دارد که آنها نیز ناقل باشند و بنابراین در معرض خطر داشتن کودکان مبتلا می‌باشند. از طرف دیگر، می‌توان برای اعضای تیم ژنتیک برای ایجاد این رویکرد اجازه کسب کرد. گاهی اوقات یک بیمار، به هر دلیلی، از افشای این اطلاعات خودداری می‌کند. در مواجهه با این وضعیت، متخصص ژنتیک بالینی چه باید بکند؟ در عمل اکثر آنها سعی می‌کنند با ارائه توضیحی در مورد عواقب و احساس ناخوشایند در آینده که در صورت متولد شدن فرزندی مبتلا از خویشاوندی که می‌توانستند از آن جلوگیری به‌عمل آورند، بیمار خود را در مورد اهمیت ارائه اطلاعات و آزمایشات به خویشاوندان متقاعد کنند. در بیشتر موارد، مشاوره ماهرانه و حساس به یک راه حل رضایت بخش منجر می‌شود. با این حال در نهایت برخی از متخصصین ژنتیک بالینی ترجیح می‌دهند، به محرمانه ماندن مسائل مربوط به بیمار خود احترام بگذارند تا اعتمادی را که سنگ بنای روابط پزشک و بیمار را تشکیل می‌دهد، از بین نبرند. همه متخصصین موافق نیستند، و بنابراین برخی از پزشکان به دنبال راه و روشی حساس برای افشای اطلاعات پزشکی/ژنتیکی هستند که ممکن است شامل افراد دیگری مانند پزشک عمومی بیماران باشد. این دیدگاه توسط بیانیه‌های مراجع معتبر احزاب فعال، مانند شورای نافیلد در اخلاق زیستی، حمایت می‌شود. یک پرونده حقوقی اخیر در بریتانیا در رابطه با بیمار مبتلا به HD و خانواده‌اش (ABC در مقابل St George's Healthcare NHS Trust) کاملاً نمونه‌ای از سؤال در مورد محرمانه ماندن و حقوق اعضای خانواده برای دادن اطلاعات مرتبط در مورد خطرات سلامتی آنها است. تا قبل از این مورد، قوانین بریتانیا وظیفه قانونی را برای محافظت از رازداری فردی بیمار به رسمیت می‌شناخت، در حالی که دستورالعمل حرفه‌ای توجه به افرادی را که ممکن است در معرض آسیب جدی باشند تشویق می‌کرد، درصورتی که یک بیمار از افشای اطلاعات خودداری کرد، هیچ حمایت قانونی برای نقض محرمانه ماندن اطلاعات وجود نداشت. پس از یک محاکمه در دادگاه عالی، به این نتیجه رسیدیم که متخصصان مراقبت‌های سلامت موظفند حقوق و منافع اشخاص ثالث را در این شرایط متعادل کنند، اما فقط در مواردی که رابطه‌ای از قبل بین متخصصان مراقبت‌های سلامت و اعضای خانواده در معرض خطر وجود داشته باشد. از آنجایی که آزمایش ژنومی در جریان اصلی پزشکی جای خود را می‌گیرد، این وظیفه قانونی جدید احتمالاً برای پزشکان هم در ژنتیک بالینی و هم برای جامعه پزشکی گسترده‌تر پیامدهایی دارد.

رضایت آگاهانه در تحقیقات ژنتیکی

هر پیشنهادی برای آزمایش ژنتیکی باید با توضیح کامل و واضحی در مورد اینکه این آزمایش شامل چه مواردی می‌شود و چگونه نتایج می‌تواند پیامدهایی برای فرد و اعضای خانواده داشته باشد، همراه باشد. این امر در مورد رضایت آگاهانه هنگام شرکت در تحقیقات ژنتیکی نیز صدق می‌کند. بسیاری از مردم داوطلبانه برای انجام آزمایش خون اقدام می‌کنند به این دلیل که

ممکن است به دیگران کمک کنند، به ویژه اگر تجربه شخصی از یک بیماری جدی در خانواده خود داشته باشند. با این حال، عمل فداکارانه آنها ممکن است عواقب غیر قابل پیش بینی‌ای داشته باشد. به عنوان مثال، بعید است که آنها به این فکر کرده باشند که آیا نمونه آنها به صورت ناشناس آزمایش می‌شود، چه کسی از نتیجه مطلع خواهد شد، یا اینکه آیا آزمایش‌های دیگری بر روی DNA ذخیره شده آنها در آینده با توسعه تکنیک‌های جدید انجام خواهد شد. مسائل ذکر شده در کادر ۲۲-۵ به تأکید بر این نکته اشاره می‌کند که تمام جوانب رضایت آگاهانه هنگام جمع آوری نمونه برای تحقیقات ژنتیکی باید مورد توجه قرار گیرد. همانطور که رضایت‌نامه امضا شده برای انجام آزمایش ژنتیکی و ذخیره DNA که در ارائه خدمات در بریتانیا به یک امر عادی و مرسوم تبدیل شده است (اگرچه طبق قانون نمونه‌های بافت انسانی سال ۲۰۰۴ یک الزام قانونی نیست)، در یک محیط تحقیقاتی نیز باید سختگیری مشابهی رعایت شود. همانطور که قبلا ذکر شد، این امر از اهمیت بالایی برخوردار است زیرا آزمایش ژنومی به سمت جریان اصلی پزشکی حرکت می‌کند.

یافته‌های ثانویه یا اتفاقی

ظهور توالی یابی کل اگزوم و کل ژنوم در تحقیقات، و به طور فزاینده‌ای در خدمات آزمایشگاهی، بحث‌هایی در رابطه با مدیریت و افشای یافته‌های به اصطلاح ثانویه یا اتفاقی، بوجود می‌آورد. در مواردی که آنالیز محدود به ژن‌های خاص مرتبط با فنوتیپ باشد، نباید مشکلی ایجاد کند؛ اما ممکن است در مواردی ایجاد شود که چنین محدودیتی وجود نداشته باشد، و این موضوع برای شرایطی که مداخله پزشکی یا جراحی پیش از بروز علائم انجام می‌شود، نگران کننده است و روش غربالگری، معمولاً ارائه می‌شود. به عنوان مثال با نگاهی به پروژه ۱۰۰۰۰۰ ژنوم، بخشی از فرآیند رضایت‌نامه شامل بحث در مورد یافته‌های اضافی یا ثانویه برای مثال کشف یک واریانت بیماری‌زا (جهش) در یک بیماری مندلی سرطان بسیار نافذ بود. این ممکن است هیچ ارتباطی با دلیل ارائه توالی‌یابی ژنوم نداشته باشد، اما پیامدهای جدی در پی دارد. در طول پروژه، با رضایت بیمار، فهرست مشخصی از بیماری‌های ژنتیکی جدی یا تهدید کننده زندگی جستجو شده، اگرچه هیچ یک از این نتایج هنوز منتشر نشده است. یافته‌های اتفاقی به توالی‌یابی اگزوم یا ژنوم محدود نمی‌شوند؛ با این حال، به‌همراه آزمایش‌های اساسی‌تر، مانند آرایه CGH که پتانسیل نشان دادن چنین یافته‌هایی را دارد، به‌عنوان

کادر ۵-۲۲ مسائل در ارتباط با افشا و رضایت‌نامه‌ها در تحقیقات ژنتیک - ماهیت مطالعه

- چه کسی مطالعه را انجام می‌دهد، و در کجا انجام می‌شود؟
- در دسترس بودن نتایج و پیامدهای آنها برای فرد و اعضای خانواده دورتر در مورد سلامت، اشتغال، و بیمه
- ناشناس بودن تست و محرمانه باقی ماندن نتایج
- ذخیره سازی بلند مدت DNA و امکان استفاده از آن در پروژه‌های تحقیقاتی دیگر
- کاربردهای تجاری بالقوه و سودمند

مثال در شناسایی وضعیت ناقلین دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) برای افزایش شفافیت آزمایش پیش از تولد درخواست شده، یا مضاعف شدگی PMP۲۲ در یک کودک با تاخیر رشد، می‌باشد. هیچ کدام فنوتیپ را توضیح نمی‌دهند، اما هر دو ارتباط بالینی بالقوه‌ای دارند. معضل این است که کدام یافته‌های اتفاقی باید برای بیماران تحت آزمایش فاش شود، آیا شرایط آزمایش آنچه را که باید فاش شود تغییر می‌دهد یا خیر، و اینکه آیا نتایج فقط در صورتی باید افشا شوند که به‌عنوان قطعی پاتوژن قابل تفسیر باشند. علاوه بر این، عادلانه است که بپرسیم تا چه حدی اکثر مردم می‌توانند کاربردهای آن‌ها را در طیف وسیعی از بیماری‌های احتمالی درک کنند، به‌ویژه زمانی که آزمایش ممکن است در زمان استرس شدید ارائه شده باشد. در واقع چقدر زمان می‌توان در این فرآیند رضایت به مشاوره اختصاص داد، و آیا پیچیدگی‌های مسائل پزشکی و ژنتیکی اساساً مفاهیم و در نتیجه قانونمندی «رضایت‌نامه کاملاً آگاهانه» را تضعیف می‌کند؟ به این مطلب می‌توان تکمیل دانش را اضافه کرد که ناگزیر با توجه‌به اهمیت یافته‌های خاص اتفاق خواهد افتاد، و همچنین طیف وسیعی از بیماری‌هایی که برای آنها مداخلات پیش از بروز علائم در دسترس قرار می‌گیرد، منجر به مبحث جداگانه‌ای در مورد مسئولیت‌های متخصصین برای تماس مجدد با بیماران در صورت مشاهده اطلاعات جدید شده‌است. کالج آمریکایی ژنتیک و ژنومیک پیش از این دستورالعملی در مورد یافته‌های ثانویه منتشر کرده، ۵۶ ژن تعیین شده که در صورت آزمایش و مطابقت با معیارها، افشا و اعلام می‌شوند. نکات کلیدی این دستورالعمل در کادر ۶-۲۲ ارائه گردیده است.

کادر ۶-۲۲ نکات کلیدی دستورالعمل کالج آمریکایی ژنتیک و ژنومیک در مورد یافته‌های ثانویه (اتفاقی)

- هنگامی که توالی‌یابی در مقیاس ژنومی در حیطه بالینی انجام می‌شود، باید رضایت‌نامه آگاهانه کتبی توسط یک متخصص ژنتیک بهداشت واجد شرایط در رابطه با تمام جنبه‌های ماهیت آزمایش، از جمله آنالیز معمول مجموعه‌ای از ژن‌هایی که از نظر پزشکی بسیار تاثیر گذار می‌باشند، اخذ شود.
- بیماران ممکن است از آنالیز این مجموعه از ژن‌ها منصرف شوند، اما باید از پیامدهای بالقوه انجام این کار آگاه شوند.
- سیاست مشابه باید در مورد کودکان همانند بزرگسالان اعمال شود و والدین می‌توانند از بررسی آنها انصراف دهند.
- برای بیماران این امکان وجود ندارد که زیرمجموعه‌ای از ژن‌های اثرگذار از نظر پزشکی را انتخاب کنند، و تصمیم‌گیری در مورد آنالیزهای معمول باید در مورد کل مجموعه ژن‌های موثر که توسط کالج آمریکایی ژنتیک پزشکی و ژنومیک تشخیص داده می‌شود اعمال شود.

معضلات اخلاقی و منافع عمومی

پیشرفت‌هایی در ژنتیک توجه رسانه‌ها را به خود جلب می‌کند و این بحث اخلاقی را وارد عرصه عمومی گسترده‌ای کرده است. عناوینی مانند بیمه، علوم پزشکی قانونی و پایگاه‌های اطلاعاتی DNA، ثبت اختراع، ژن درمانی، غربالگری جمعیت، کلون‌سازی، تحقیقات سلول‌های بنیادی و هیبریدها از اهمیت عمده اجتماعی، تجاری و سیاسی برخوردار هستند، و در نتیجه روی عملکرد بالینی و آزمایشگاهی در ژنتیک پزشکی موثر هستند.

ژنتیک و بیمه

آزمایش‌های ژنتیکی پیش‌بینی‌کننده برای ناهنجاری‌هایی با سن شروع دیرهنگام در بزرگسالی که ممکن است منجر به بیماری‌های مزمن و یا کاهش امید به زندگی شوند، باعث نگرانی در مورد میزان افشای نتایج آزمایش‌ها به آژانس‌های دیگر، به‌ویژه شرکت‌های بیمه‌ای که بیمه عمر، خدمات درمانی خصوصی، بیماری‌های خاص و بحرانی و از کار افتادگی را پوشش می‌دهند. در صورتی که بیمهٔ توسط کارفرما تنظیم شود، به لحاظ تئوری ممکن است آینده شغلی فرد را به خطر بیندازد. صنعت بیمه عمر رقابتی و سود محور است. بیمه خصوصی مبتنی بر تقابل (Mutuality) است که به موجب آن خطرات در شرایط مشابه به هر دو طرف آسیب می‌رساند. از طرفِ دیگر، خدمات درمانی عمومی مبتنی بر اصل همبستگی (Solidarity) است که به موجب آن تامین سلامت برای هر فرد از مالیات عمومی تامین می‌شود. قابل درک می‌باشد که صنعت بیمه عمر نگران این است که افرادی که نتیجه آزمایش پیش‌گویی کننده مثبت دریافت می‌کنند، مقادیر مالی زیادی را بدون افشای وضعیت خطر واقعی خود کسب کنند. از سوی دیگر، جامعه متخصصین ژنتیک نگران این است که افرادی که آزمایش آنها مثبت است دچار تبعیض و شاید از بین رفتن حق دریافت بیمه شوند. این نگرانی شامل کسانی می‌شود که سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری‌هایی با شروع دیرهنگام دارند، شرکت‌های بیمه ممکن است از بیمه نمودن آنها امتناع ورزند مگر اینکه تحت آزمایش‌های پیش‌گویی کننده قرار گیرند. احتمال اینکه آزمایش DNA یک طبقه ژنتیکی فاقد بیمه ایجاد کند، منجر به وضع قوانینی در نواحی‌ای از ایالات متحده شد که هدف آن محدود کردن دسترسی به اطلاعات ژنتیکی توسط بیمه‌گذاران سلامت بود. در سال ۱۹۹۶ این امر به اوج خود رسید که رئیس جمهور کلینتون قانون قابلیت انتقال و مسئولیت‌پذیری بیمه سلامت را امضا کرد، که به صراحت طرح‌های سلامتی مبتنی بر کارفرما را از رد پوشش به دلایل ژنتیکی در هنگام تغییر شغل منع می‌کرد. در بریتانیا، تمام این زمینه‌ها در سال ۱۹۹۵ توسط کمیته فناوری و اداره علوم رایج مورد بررسی قرار گرفت که توصیه کردند یک کمیسیون مشاوره ژنتیک انسانی برای بررسی کلی تحولات ژنتیک انسانی تأسیس شود. این کمیسیون مشاوره‌ای در سال ۱۹۹۷ توصیه کرد که متقاضیان بیمه عمر نباید نتایج هیچ آزمایش ژنتیکی را به بیمه‌گذار فاش کنند و مهلت قانونی افشای نتایج آزمایش ژنتیکی باید تا ارزیابی دقیق آن، حداقل دو سال به‌طول بیانجامد. خوشبختانه، اتحادیه بیمه‌گذاران بریتانیا در طول سال‌ها مذاکرات دوستانه‌ای را انجام داده است و این تعلیق چندین بار تمدید شده است که آخرین آن در سال ۲۰۱۸ بود که برای مدت نامحدودی تمدید شد. جنبه‌های اساسی این توافقنامه، در سند مشترک با عنوان کد آزمایش ژنتیک و بیمه، در کادر ۷-۲۲ ذکر شده است. این مسائل در آینده بیشتر مورد بررسی و ارزیابی قرار خواهند گرفت. توالی‌یابی ژنوم در حیطه بالینی اکنون تحقق بخشیده شده است و آزمایشات مستقیم بسیاری به بیمار برای شناسایی استعدادهای ژنتیکی فرد با پرداخت هزینه و تهیه نمونه مناسبی از بزاق توصیه می‌شود. در نتیجه، مقدار زیادی از داده‌های ژنوم فردی در بخش خصوصی تجاری ذخیره می‌شوند. بنابراین جامعه ژنتیک پزشکی دارای یک نقش حمایتی برای اطمینان از اینکه افراد از نظر ژنتیکی بدون دخالت خود، آسیب دیده هستند، می‌باشند، تا هنگام جستجوی

بیمه سلامتی‌درمانی یا بیمه عمر طولانی مدت، به این دلیل که با استدلال‌های محکمی به نفع سیستم‌های بهداشتی با بودجه عمومی مواجه هستند، با تبعیض روبرو نشوند.

پایگاه‌های اطلاعاتی DNA و علوم پزشکی قانونی

مضامین مشابه مربوط به حریم خصوصی شخصی در رابطه با پایگاه اطلاعاتی ملی DNA تحت کنترل پلیس اعمال می‌شود. استفاده از انگشت نگاری DNA در تحقیقات جنایی، به میزان تقریبی ۲۵۰۰۰ پرونده در سال، اکنون به قدری پیشرفت کرده است که درحال حاضر تمایل بر این وجود دارد که در قالب بخشی از قانون، مجریان قادر باشند که اثر انگشت‌نگاری DNA هر شخصی را در جمعیت عمومی شناسایی کنند. نزدیک به ۶ میلیون نمونه ذخیره شده است، اگرچه از هر هفت نمونه، یک نمونه تکراری تخمین زده می‌شود، اما هنوز نزدیک به ۱۰ درصد از جمعیت را شامل می‌شود (از جمله حدود ۱ میلیون نفر بدون محکومیت کیفری)، که بزرگترین پایگاه در بین تمامی کشورها می‌باشد. برای انواع خاصی از جرایم، از کل جوامع دعوت می‌شود برای کسب نمونه DNA تا پس از بررسی از لیست بازجویی حذف شوند. در سال ۲۰۰۹، پس از اینکه دادگاه حقوق بشر اروپا اعلام کرد که نگه داشتن مشخصات افراد بی‌گناه به طور همیشگی، نقض حریم خصوصی است، پلیس تحت فشار سیاسی جهت از بین بردن پروفایل‌های افراد بی‌گناه قرار گرفت؛ که به حذف نزدیک به ۲ میلیون پروفایل افراد بی گناه، از جمله کودکان، در سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۳ بر اساس قانون مصوبه در سال ۲۰۱۲ با عنوان حفاظت از آزادی منجر شد. پایگاه اطلاعات ملی DNA که شامل مجموعه‌هایی برای مطالعات جمعیتی بزرگ، مانند مطالعه طولی والدین و کودکان، بانک زیستی بریتانیا، UK10K و پروژه ۱۰۰۰۰۰ ژنوم می‌باشد بسیار بزرگ است. انجام تحقیقات بر روی این نمونه‌ها به شدت مورد موافقت و رضایت قرار خواهند گرفت، اما وجود تدابیر حفاظتی برای آن‌ها ضروری می‌باشد.

ثبت حق انحصاری ژن و پروژه ژنوم انسانی

توالی‌های طبیعی DNA انسان موضوع برخی از اختلافات حقوقی ناخوشایند و طولانی‌مدت بر سر ثبت حق انحصاری آنها بوده‌است که تضاد بین اهداف تجاری و ایثارگرانه دانشگاهی را در بر می‌گیرد. شرکت Myriad Genetics در ایالات متحده در طول دهه ۱۹۹۰، به دنبال اعمال مجوز و گواهی انحصاری آزمایش ژنتیکی برای ژن‌های BRCA1 و BRCA2 بود. در واقع، اداره ثبت حقوق انحصاری اروپا حق ثبت را در سال ۲۰۰۴ لغو کرد، و از پرداخت هر هزینه‌ای به شرکت Myriad برای آزمایش ژن‌های BRCA که در اروپا انجام می‌شد، خودداری ورزید، در نتیجه زمینه‌ای برای سایر موارد بحث برانگیز ایجاد کرد. با این حال، حقوق یک ژن مرتبط با چاقی در سال ۱۹۹۵ به قیمت ۷۰ میلیون دلار فروخته شد و در سال ۱۹۹۷ DeCODE، که یک شرکت ژنومیک ایسلندی است در مرکز مناقشه در مورد موافقت همگانی قرار داشت، حقوق بالقوه ۱۲ ژن مرتبط با بیماری‌های پیچیده و رایج را به مبلغ ۲۰۰ میلیون دلار به هافمن-لاروش فروخت.

کادر ۷-۲۲ نکات کلیدی در کد آزمایش ژنتیک و بیمه مورد مذاکره بین دولت بریتانیا و اتحادیه بیمه‌گذاران بریتانیا (ABI)، در سال ۲۰۱۸

- برای دریافت بیمه نباید از متقاضیان خواسته شود که تحت آزمایش‌های ژنتیکی پیش‌گویی کننده یا تشخیصی قرار گیرند.
- طبقه بندی بیمه و محدودیت‌های مالی که با نتایج آزمایش پیش‌گویی کننده ممکن است مرتبط باشند:

۱. بیمه نامه‌های عمر تا سقف ۵۰۰۰۰۰ پوند (هر نفر)
۲. بیمه بیماری‌های بحرانی و وخیم تا سقف ۳۰۰۰۰۰ پوند (هر نفر)
۳. بیمه حمایت از درآمد تا سقف ۳۰۰۰۰ پوند در سال

- هیچ الزامی برای افشای نتایج آزمایش در موارد ذکر شده از سوی متقاضی وجود ندارد:

۱. نتیجه آزمایش ژنتیکی پیش‌گویی کننده را پس از شروع پوشش بیمه، تا زمانی که آن معتبر است.
۲. نتیجه آزمایش شخص دیگری مانند یکی از خویشاوندان هم‌خون
۳. نتیجه آزمایش ژنتیکی به عنوان بخشی از تحقیقات بالینی

- افشای یک نتیجه آزمایش ژنتیکی پیش‌گویی کننده تنها در صورتی لازم است که همه موارد زیر اعمال شوند:

۱. متقاضی به دنبال پوشش بیمه‌ای بالاتر از محدودیت‌های مالی تعیین شده در مهلت قانونی است
۲. آزمون توسط هیئتی از کارشناسان ارزیابی و به تایید دولت رسیده است. تنها آزمایشی که برای آن نتایج اعلام می‌شود (در سال ۲۰۱۸) بیماری هانتینگتون است که درخواست هزینه از بیمه عمر بیش از ۵۰۰۰۰۰ پوند است.

- در مواردی که بیمه‌گذاران از متقاضی بخواهند نتیجه‌ای را افشا کند، تحت شرایط محدود پذیرفته‌شده، که بیماری‌ها یا استثنائات نامتناسب مربوط به آن نتیجه را اعمال نمی‌کنند.
- متقاضی در صورتی که مایل باشد نتیجه در تصمیم‌گیری برای تامین هزینه در نظر گرفته شود، ممکن است نتیجه مثبت از یک آزمایش ژنتیکی پیش‌گویی کننده را فاش کند، و بیمه گذاران باید جزئیاتی را ارائه دهند که این چگونه ممکن است بر تصمیم بیمه تاثیر بگذارد.

به طورمنطقی، پیشرفت‌های تجاری با استفاده از توالی‌های DNA انسانی بر اساس «کشف» است تا «اختراع و نوآوری»، در صورتی که مهندسی یک پلت فرم جدید توالی‌یابی در دسته دوم یعنی نوآوری قرار می‌گیرد. برای شرکت‌های بیوتکنولوژی که سرمایه‌گذاری هنگفتی در تحقیقات مولکولی انجام داده‌اند به وضوح قابل قبول است تا هزینه‌های خود را بازیابی کنند و بازدهی منصفانه داشته باشند، اما ژنوم ما نشان‌دهنده «میراث مشترک» بشر است، و این مورد کاملاً متقاعدکننده است که اطلاعات به‌دست‌آمده از ژنوم انسان و پروژه‌های واریوم انسانی باید به صورت آزادانه در دسترس تمامی افراد باشد تا بتوان از مزایای این فعالیت استفاده نمود. برای این منظور اخیراً 'منشور بین المللی' برای به اشتراک گذاری نمونه‌های زیستی و داده‌ها پیشنهاد شده است. با این حال، مثال‌هایی از بیماران و کل جوامع وجود دارد که نمونه‌های خون خود را برای تحقیقات اهدا کرده‌اند، اما نمی‌دانند که سخاوت آنها می‌تواند برای منافع مالی مورد سوء استفاده قرار گیرد، که در نتیجه برخی از پرونده‌های دادگاهی برجسته و با سابقه، به‌ویژه در ایالات متحده، به سرانجام می‌رسند. مسائل حقوقی می‌تواند پیچیده باشد، به خصوص در سطح بین‌المللی، اما ما بسیار به ارتقای برابری برای دسترسی، شفافیت، و مبنای علمی در راستای دستیابی به هدف پزشکی مبتنی بر شواهد تا حد امکان، اعتقاد داریم.

ژن درمانی

چشم انداز موفقیت آمیز ژن درمانی برای درمان بیماری‌های ژنتیکی یکی از هیجان انگیزترین تحولات عصر مدرن است. با این حال، پتانسیل آن به غیر از تعداد انگشت شماری از نمونه‌های قابل توجه، هنوز درک نشده‌است. همانطور که هیاهو و جنجال در مورد غذاهای اصلاح شده ژنتیکی نشان داده است، عموم مردم به طور جدی در مورد ایمنی و سوء استفاده‌های احتمالی ژن درمانی نگران هستند. استدلال 'شیب لغزنده' اغلب مورد استناد قرار می‌گیرد که به موجب آن برداشتن اولین قدم به تدریج و به طور اجتناب ناپذیر به آزمایش کنترل نشده منجر می‌شود. قوی‌ترین حامیان رویکردهای جدید، به طور قابل درکی خانواده‌هایی هستند که تحت تأثیر بیماری‌های بسیار حاد و ناخوشایند قرار گرفته و مبتلا می‌باشند، اما اشتیاق آنها برای یافتن راه حل‌ها باید به درستی در زمینه جامعه کمیته‌های مشاوره‌ای ویژه و کارگروه‌ها بیان شود. در بریتانیا، تشکل مشاوره‌ای ژن درمانی (GTAC) در سال ۱۹۹۳ تأسیس شد تا تمامی پیشنهادات برای انجام ژن درمانی در انسان و نظارت بر آزمایشات در حال اجرا را بررسی کند، بنابراین از حقوق و محرمانه بودن اطلاعات بیماران محافظت می‌کند. به طور قابل‌توجهی، GTAC توصیه می‌کند که تغییرات ژنتیکی که شامل رده زایشی می‌باشد باید ممنوع شود و محدود به سلول‌های سوماتیک شود تا از احتمال انتقال ژن‌های جدید تغییریافته به نسل‌های آینده جلوگیری به عمل آید. علاوه بر این، اصلاح و تغییر سلول‌های سوماتیک باید به درمان بیماری‌های جدی محدود شود، و نباید برای تغییر ویژگی‌های انسان اعم از افزایش هوش یا مهارت‌های ورزشی استفاده شود. در سال ۲۰۱۱، عملکرد GTAC تحت اداره سازمان تحقیقات بهداشتی قرار گرفته است.

غربالگری نوزادان و جمعیت

سال‌هاست که ارائه برنامه‌های غربالگری نوزادان جهت تشخیص بیماری‌های اتوزومی مغلوب شایع در دسترس می‌باشند، و در برخی کشورها طیف بیماری‌های آزمایش شده در سال‌های اخیر به شدت افزایش یافته است. این برنامه‌ها عموماً با استقبال بسیار خوبی مواجه شده‌اند (مانند تالاسمی و بیماری تای ساکس)، اگرچه این مورد برای غربالگری نقص آلفا-۱-آنتی‌تریپسین در اسکاندیناوی نبود، و به دلیل استرس زا بودن کنار گذاشته شد. به طور مشابه، مطالعات مقدماتی برای تشخیص DMD بلافاصله پس از تولد، اساساً برای اطلاع و جلوگیری از تولد دومین پسر مبتلا قبل از تشخیص در مرحله اول، منجر به اجرای گسترده برنامه غربالگری جمعیت نشده‌است. همانطور که ذکر شد، ظهور توالی‌یابی اگزوم بالینی نگرانی‌های اخلاقی جدیدی را در مورد نحوه استفاده از این فناوری ایجاد کرده است. این امر به ویژه در زمینه ژنتیک و غربالگری پیش از تولد صادق است. به عنوان مثال، آنالیز نمونه DNA از بافت پرزهای کوریونی، از نظر تئوری می‌تواند تحت توالی‌یابی کل اگزوم همراه با نمونه‌های والدین قرار گیرد، به‌طور کلی به جز بیماری‌ای که جنین در معرض خطر بالا ابتلا به آن است. اگرچه در حال حاضر تمایل به انجام این تست‌ها وجود ندارد و هزینه‌ها برای یک برنامه غربالگری عمومی بسیار زیاد است، اما زمانی که قیمت آزمایش کاهش می‌یابد، ممکن است فشار زیادی برای ارائه این انتخاب به شکلی وجود داشته باشد. با توجه به برنامه‌های غربالگری که وضعیت ناقلین بیماری را تشخیص می‌دهند، مسائل کمی متفاوت است. تلاش‌های اولیه برای معرفی ناقل سلول داسی شکل در آمریکای شمالی به دلیل اطلاعات نادرست، تبعیض، و بدنامی تا حد زیادی

ناموفق بوده‌است. همچنین، مطالعات آزمایشی اولیه که پاسخ‌ها به غربالگری حاملین CF را در اروپایی‌ها ارزیابی می‌کرد، نتایج متناقضی را به همراه داشت. این تجربیات اهمیت رضایت‌نامه آگاهانه و دشواری‌های مرتبط با خودمختاری و انتخاب آگاهانه را نشان می‌دهند. غربالگری CF نوزادان در بریتانیا با هدف شناسایی نوزادان مبتلا به CF انجام می‌شود، اما این غربالگری تقریباً تعداد برابری را شناسایی می‌کند که صرفاً ناقل هستند و بدیهی است که (نوزادان) انتخاب آگاهانه‌ای انجام نداده‌اند. هنگامی که این مورد با مزایای تشخیص زودهنگام CF سنجیده شود، قابل توجیه است. با این حال، به طور کلی برنامه‌های در نظر گرفته شده برای تشخیص ناقلین باید اطمینان حاصل کنند که مشارکت کاملاً داوطلبانه و با دریافت مشاوره کافی است، و همچنین ضروری است که ایجاد هرگونه احساس بدنامی یا حقارت و پایین بودن از نظر ژنتیکی به کمترین میزان خود برسد. علاوه بر این، محرمانه بودن اطلاعات افراد مهم است. با این حال، این ممکن است برای افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد ابتلا به یک مشکل پزشکی ناشی از خطرات صنعتی محیطی هستند دشوار باشد، که می‌تواند منجر به تبعیض شغلی شود. برای این افراد باید حمایت‌های قانونی در نظر گرفته شود.

کلون‌سازی و تحقیقات سلول‌های بنیادی

گوسفند دالی که در ژوئیه ۱۹۹۶ در رزالین در نزدیکی ادینبورگ به دنیا آمد، اولین پستانداری بود که از یک سلول بالغ کلون‌سازی شد، و زمانی که وجود او حدود ۶ ماه بعد از تولدش اعلام شد، دنیا به طور ناگهانی علاقه شدیدی به کلون‌سازی پیدا کرد. دالی با ادغام سلول‌های غدد پستانی منفرد با تخمک‌های لقاح نیافته که هسته از آن‌ها جدا شده بود، به وجود آمد. این امر ۲۷۷ بار پیش از آنکه با موفقیت مواجه شود، شکست خورده بود. بلافاصله این تصور ایجاد شد که این فناوری دیر یا زود به یک انسان کلون شده منتهی می‌شود، و برخی ادعاهای غیر قابل اثبات و جعلی نیز در این مورد وجود داشته است. با این حال، به صورت گسترده‌ای عدم پذیرش هرگونه حرکتی به سمت کلون‌سازی تولید مثل انسان وجود داشته است. آزمایش‌ها روی حیوانات، موفقیت بسیار اندکی را دربرداشته است و در برخی از حیوانات کلون‌شده، این ویژگی‌ها نقایص احتمالی در نقش‌گذاری ژنومی را نشان می‌دهد. دالی در سال ۲۰۰۳ به دلیل بیماری ریوی و سایر مشکلات پیش از موعد درگذشت، اما قابل توجه است که خواهر و برادرهای کلون شده مشابه او به سرنوشت مشابهی دچار نشده‌اند. با این وجود، درس‌های آموخته‌شده در مورد دالی، تمرکز را به کلون‌سازی درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی معطوف کرد، و این شروع به ارائه برخی نتایج چشمگیر در رابطه با درمان بیماری‌های انسانی کرد. مشکل اصلی اخلاقی در این زمینه به منبع سلول‌های بنیادی مربوط می‌شود. هیچ مشکل اخلاقی جدی در رابطه با سلول‌های بنیادی تهیه‌شده از یک فرد کاملا بالغ، چه از بند ناف گرفته شده‌باشد و چه از بزرگسالان بالغ، وجود ندارد. اما یک مکتب با نفوذ عقاید علمی معتقد است که هیچ جایگزینی برای مطالعه سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) برای درک چگونگی تمایز سلول‌ها از حالت اولیه به انواع پیچیده‌تر موجود نیست. در سال ۲۰۰۵، پارلمان بریتانیا به سرعت اقدام به تصویب تمدید تحقیقات روی جنین‌های اولیه انسان برای این منظور کرد. تحقیق روی جنین‌های انسانی تا سن ۱۴ روز، تحت قانون جنین‌شناسی و لقاح انسانی سال ۱۹۹۰، مجاز می‌باشد. بنابراین، بریتانیا به یکی از جذاب ترین مکان‌ها برای کار در زمینهٔ تحقیق سلول‌های بنیادی تبدیل شد، زیرا این امر قانونی است. این نوع تحقیقات با بودجه دولتی در ایالات متحده تا زمان تغییر جهت سیاسی تا سال ۲۰۰۹ مجاز نبود. پیشرفت برای کسانی که در این کار مشغول هستند به طرز دردناکی کند بوده، و تمرکز بر روی ایجاد هیبریدهای انسانی حیوانی و کایمرها به دلیل عرضه و کیفیت ضعیف تخمک‌های انسانی در انتقال سلول‌های هسته‌ای (معمولا تخمک‌های باقی مانده از افراد تحت درمان درمان ناباروری) معطوف شده‌است. در انگلستان، دانشگاه نیوکاسل مجوزی برای جمع آوری تخمک‌های تازه برای تحقیقات سلول‌های بنیادی از اهداکنندگان تخمک در ازای کاهش هزینه‌های درمان IVF دریافت کرد، تصمیمی که در بعضی از مناطق با هشدار مواجه شد. این گروه همچنین اولین گروهی بودند که در سال ۲۰۰۵ پس از انتقال هسته‌ای، بلاستوسیست انسانی را ایجاد نمودند. کسانی که به استفاده از ESCها اعتراض دارند معتقدند که این نه تنها بی احترامی به جنین انسان و دستکاری در قداست انسانی است، بلکه می‌تواند در نهایت منجر به کلون‌سازی تولید مثل شود. قانون لقاح انسانی و جنین شناسی سال ۱۹۹۰ اجازه ایجاد جنین انسانی را برای تحقیقات می‌دهد، اما تعداد بسیار کمی از آنها ایجاد شده‌اند. این قانون برای سازگاری با تحولات جدید بازنگری و به روز شد و قانون تجدید نظر شده در سال ۲۰۰۹ به اجرا درآمد. مفاد اصلی در کادر ۲۲-۸ فهرست شده‌است و بحث‌های اخلاقی همچنان ادامه دارد.

کادر ۸-۲۲ اصلاحات کلیدی سال ۲۰۰۸ در قانون لقاح انسانی و جنین‌شناسی (HFE) در سال ۱۹۹۰

- اطمینان خاطر بابت اینکه با همه جنین‌های انسانی خارج از بدن - هر فرآیندی که در ایجاد آنها استفاده می‌شود - بر اساس مقررات رفتار می‌شود.
- اطمینان خاطر بابت اینکه جنین‌های human admixed ایجاد شده از ترکیب مواد ژنتیکی انسان و حیوان بر اساس مقررات برای تحقیق استفاده شود.
- انتخاب جنسیت فرزندان برای دلایل غیر پزشکی ممنوع است. این قانون ممنوعیت انتخاب جنسیت غیرپزشکی را که در حال حاضر به عنوان یک موضوع خط مشی HFEA وجود دارد، در نظر می‌گیرد. انتخاب جنسیت فقط برای دلایل پزشکی مجاز است - به عنوان مثال، برای جلوگیری از یک بیماری جدی که فقط پسران را مبتلا می‌کند.
- به رسمیت شناخته شدن زوج‌های همجنس به عنوان والدین قانونی کودکانی که از طریق استفاده از اسپرم، تخمک یا جنین اهدایی ایجاد شده اند. با این مقررات به عنوان مثال، شریک جنسی یک زن همجنس‌گرا می‌تواند والد قانونی کودکی باشد که از طریق لقاح آزمایشگاهی ایجاد شده است.
- حفظ وظیفه برای رفاه کودکانی که با درمان باروری به دنیا آمده‌اند پابرجا می‌باشد، اما نیاز به زوج‌های حمایت‌گر به‌جای والد پدر خواهد بود، ولی باید به نقش تمام والدین احترام گذاشته شود.
- تغییر محدودیت‌ها در استفاده از داده‌های جمع‌آوری‌شده توسط HFEA به منظور امکان کمک به پیگیری تحقیقات بعدی در مورد درمان ناباروری.

نتیجه‌گیری

هر کشف جدید در ژنتیک مولکولی انسان و زیست‌شناسی سلولی چالش‌های جدیدی را به همراه دارد و معضلات جدیدی را ایجاد می‌کند که اغلب پاسخ‌های آسانی برای آنها وجود ندارد. در مقیاس جهانی ضروری است که تدابیری برای اطمینان از رعایت اصول اساسی مانند حریم خصوصی افراد و محرمانه بودن وجود داشته باشد. جامعه ژنتیک پزشکی می‌تواند و باید همچنان نقشی محوری در تلاش برای ایجاد تعادل بین نیازهای بیماران و خانواده‌هایشان با مسائل اخلاقی و تنش‌های مطرح شده در اینجا ایفا کند. این نقش بدون شک به پشتیبانی و آموزش متخصصان غیر ژنتیک گسترش خواهد یافت زیرا فناوری توالی‌یابی نسل بعدی نقش برجسته‌تری را در تمام تخصص‌های پزشکی ایفا می‌کند. این یک نقش حمایتی مهم است و امید است که این فصل و سایر فصول این کتاب بتواند سهم مثبتی داشته باشد.

مفاهیم بنیادی

۱. تقریباً در تمامی جنبه‌های ژنتیک بالینی ملاحظات اخلاقی اثر گذار است. و در یک زمینه گسترده‌تر، تحولات در ژنتیک مولکولی دارای پیامدهای اخلاقی مهمی برای جامعه به طور کلی می‌باشد.

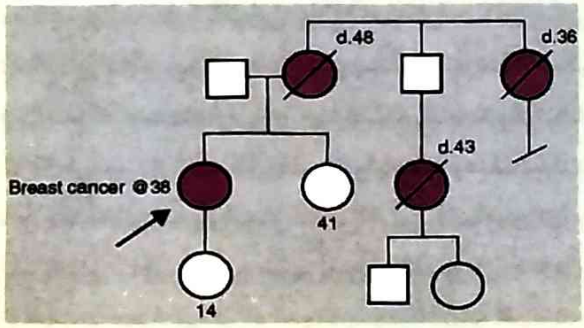
۲. مشکلات خاص در ژنتیک بالینی شامل تشخیص و غربالگری پیش از تولد، آزمایش پیش‌گویی کننده در دوران کودکی، آزمایش ژنتیک در دیگر اعضای خانواده، محرمانه باقی ماندن اطلاعات، رضایت‌نامه، حریم خصوصی و افشای اطلاعات است.

۳. مسائل اخلاقی در مقیاس وسیع در رابطه با کارکرد احتمالی تکنولوژی ژنتیک شامل غربالگری جمعیت، یافتن دستاوردهای ثانویه، ذخیره الکترونیکی مقادیر زیادی از اطلاعات ژنتیکی، استفاده از نتایج آزمایش ژنتیک توسط صنعت بیمه و بخش تجاری، ثبت حق انحصاری ژن، ژن درمانی و کلونینگ می‌باشد.

۴. هیچ راه حل آسان یا درستی برای بسیاری از مشکلات اخلاقی دشواری که در ژنتیک پزشکی بوجود می‌آیند وجود ندارد. رهنمودها، آیین نامه‌ها یا کدهای نحوه عمل و گاه مقررات نقش مهمی در ایجاد و حفظ استانداردها و همچنین حفظ حقوق فرد، خانواده و نیازهای اجتماعی گسترده‌تر دارند.

سناریوی بالینی ۱

بیمار با سابقه خانوادگی گسترده سرطان پستان به کلینیک شما مراجعه می‌کند. برای او در سن ۳۸ سالگی سرطان مجرای درجه ۳ و منفی سه گانه تشخیص داده شده است. آزمایش یک جهش BRCA1 را شناسایی می‌کند. قبل از قرار ملاقات بعدی، بیمار با شما تماس می‌گیرد و توضیح می‌دهد که دیگر نمی‌خواهد نتیجه خود را بداند. او می‌داند که نتیجه او ممکن است برای اعضای خانواده که یکی از آنها برای شما شناخته شده است، پیامدهایی داشته باشد، اما مایل نیست که نتیجه او با آنها در میان گذاشته شود. در این مورد چه ملاحظاتی باید در نظر گرفته شود و چگونه اقدام می‌کنید؟



سناریوی بالینی ۲

یک دختر ۱۳ ساله به کلینیک شما ارجاع داده می‌شود تا در مورد آزمایش آتاکسی فریدریش که برادرش مبتلا شده است صحبت کند. برادر او در سن ۸ سالگی تشخیص داده شد، از آن زمان به کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک مبتلا شده است، و عمدتاً در ۱۷ سالگی نیازمند ویلچر شده است. شما چگونه با این مورد در کلینیک برخورد خواهید کرد، و چه نکات کلیدی را باید در نظر بگیرید؟

واژه نامه

A: مخفف آدنین

Acentric: آسنتریک

فاقد سانترومر.

Acetylation: استیلاسیون

قرار گرفتن یک گروه استیل در یک مولکول. اغلب توسط بدن برای کمک به حذف مواد توسط کبد انجام می‌گیرد.

Acoustic neuromas: نورومای شنوایی

تومورهـــای اعصـــاب کرانیـــال (شـــنوایی) VIIIth که در نوروفیبروماتوز نوع ۲ ایجاد می‌شوند و اکنون به عنوان شوانومای دهلیزی (vestibular schwannomas) شناخته می‌شود.

Acquired: اکتسابی

در ژنتیک، به هر بیماری پزشـــکی که در ساخت ژنتیکی در زمان لقاح از پیش تعیین شده نیست (به عنوان مثال، رده زایشی) اشاره دارد.

Acquired somatic genetic disease: بیمـــاری ژنتیکـــی سوماتیکی اکتسابی

بیماری ژنتیکی ناشی از جهش‌های کروموزومی یا ژنی که ممکن است هر زمانی پس از لقاح اتفاق بیافتد.

Acrocentric: آکروسنتریک

اصطلاحی که برای توصیف کروموزومی بکار می‌رود که در آن سانترومر نزدیک به یک انتها قرار دارد و بازوی کوتاه معمولاً از مواد ماهواره‌ای تشکیل شده است.

Activation: فعالسازی

در ژنتیک و بیولـــوژی مولکولی، به هـــر رویدادی اطلاق می‌گردد که به کسب توانایی در مولکول‌های فعال شده از لحاظ بیولوژیکی برای انجام عملکرد زیستی‌شان بیانجامد.

Acute-phase proteins: پروتئین‌های مرحله حاد

پروتئین‌های دخیل در ایمنی ذاتی که در واکنش به عفونت تولید می‌شوند، شامل پروتئین واکنشـــگر C، پروتئین اتصالی به مانوز و جزء آمیلوئید P سرم.

Adaptive immunity: ایمنی اکتسابی

توانایی سیستم ایمنی برای ایجاد خاطره ایمونولوژیکی پس از پاسخ اولیه به یک پاتوژن خاص.

Additive: افزاینده،افزایشی

مربوط به خطرات ژنتیکی و مجموع اثرات مجزا و منفرد.

Adenine: آدنین

یک باز پورین در DNA و RNA

Adenomatous polyposis coli (APC): پولیپـــوز آدنوماتوز کولون

به پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی مرجعه کنید.

Adenylate residue: باقیمانده آدنیلات

مربوط به جفت باز پورینی اسید نوکلئیک 'آدنین'.

Adult stem cell: سلول بنیادی بالغ

ســـلول تمایز نیافته‌ای که پس از تکوین اولیه در بدن یافت می‌شود (به‌عبارتی غیر جنینی).

AIDS: سندروم نقص ایمنی اکتسابی

Allele (=allelomorph): آلل (آللمورف)

شـــکلی دیگر از یک ژن اســـت که در یک لکوس یکسان روی کروموزوم‌های همولوگ یافت می‌شود.

Allelic association: همراهی آللی

در کنار یا نزدیک به یک آلل ویژه مورد نظر.

Allograft: آلوگرافت

پیوند بافت بین افراد غیر همسان.

Allotypes: آلوتایپ

واریانت‌های ژنتیکی تعیین شده از آنتی بادی‌ها

Alpha (α)-thalassemia: آلفا(α)- تالاسمی

اختلال توارثی هموگلوبین که به دلیل تولید ناکافی زنجیره‌های α- گلوبین، که بیشتر در افراد اهل آسیای جنوب شرقی رخ می‌دهد.

Alternative pathway: مسیر جایگزین یا فرعی

یکی از دو مسیر فعال سازی کمپلمان که در این مورد غشای سلولی میکروارگانیسم‌ها دخالت دارند.

Alternative polyadenylation: پلی آدنیلاسیون متناوب

رونوشت‌های متفاوت mRNA که با افزودن تعداد متغیری از باقی‌مانده‌های آدنین تولید می‌شوند.

Alternative splicing: پیرایش متناوب

فرآیندی که در آن اگزون‌های ویژه‌ای از یک ژن ممکن است در mRNA نهایی پردازش شده وجود داشته باشند یا حذف شوند، به طوری که یک ژن می‌تواند چندین پروتئین مختلف را کد کند.

Alu repeat : تکرار Alu

توالی‌های DNA کوتاه تکراری که به نظر می‌رسد با عناصر متحرک در موجودات دیگر همولوژی دارند.

Am: گروهی از واریانت‌های ژنتیکی مرتبط با زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین A.

Amino acid: آمینو اسید

یک ترکیب آلی حاوی دو گروه کربوکسیل (COOH–)و آمینو (NH2–).

Amniocentesis: آمنیوسنتز

فرآیند تهیه مایع و سلول‌های آمنیوتیک برای تشخیص پیش از تولد.

Amorph: آمورف

جهشی که منجر به فقدان کامل عملکرد می‌شود.

Amplicon: آمپلیکون

قطعه‌ای از DNA یا RNA که ممکن است منبع یا محصول وقایع همانندسازی یا تکثیر طبیعی یا ساختگی باشد.

Amplimer: آمپلیمر، تقویت کننده

یک اصطلاح دیگری برای Amplicon.

Anaphase: آنافاز

مرحله‌ای از تقسیم سلولی زمانی که کروموزوم‌ها از صفحه استوایی خارج می‌شوند و به قطب‌های مخالف دوک مهاجرت می‌کنند.

Anaphase lag: تاخیر آنافازی

از دست دادن یک کروموزوم هنگام حرکت آن به قطب سلول در خلا آنافاز که می‌تواند منجر به مونوزومی شود.

Aneuploid: آنیوپلوئید

تعداد کروموزومی که مضربی دقیق از تعداد هاپلوئید نمی‌باشد (بعنوان مثال 2^{n-1} یا، 2^{n+1} که در آن N تعداد هاپلوئید کروموزوم‌ها است).

Anterior information: اطلاعات پیشین

اطلاعاتی که قبلاً شناخته شده و منجر به احتمال پیشین می‌شوند.

Antibody(=immunoglobulin): آنتی‌بادی، ایمونوگلوبولین

پروتئین‌های موجود درسرم هستند که در پاسخ به یک محرک آنتی ژنی که به طور خاص با آن آنتی ژن واکنش نشان می‌دهند ایجاد می‌شوند.

Anticipation: افزایش شدت بیماری

تمایل برخی از بیماری‌های اتوزومال غالب که در سنین پایین‌تر بروز می‌کنند و یا شدت آن در نسل‌های بعدی افزایش می‌یابد.

Anticodon: آنتی کدون

سه نوکلئوتید مکمل موجود در مولکول tRNAکه یک اسید آمینه خاص به آن متصل می‌شود.

Anti-D: آنتی-D

به ایمونوگلوبولین رزوس (RhIG) که به مادران Rh منفی که با یک نوزاد Rhمثبت باردار شده‌اند گفته می‌شود تا از ایجاد حساسیت به آنتی ژن D جلوگیری کند.

Antigen: آنتی ژن

ماده‌ای که باعث سنتز آنتی بادی شده و به طور خاص با آن واکنش می‌دهد.

Antigen binding fragment (Fab): قطعه متصل شونده آنتی ژن

قطعه‌ای از مولکول آنتی بادی که توسط هضم پاپائین تولید می‌شود و مسئول اتصال به آنتی ژن است.

Antiparallel: موازی ناهمسو

جهت‌گیری مخالف دو رشته DNA دابلکس که یکی در جهت ۳ به ۵ و دیگری در جهت ۵ به ۳ قرار می‌گیرد.

Antisense oligonucleotide: الیگونوکلئوتید آنتی‌سنس

یک اولیگونوکلئوتید کوتاه سنتز شده برای اتصال به یک RNA یا توالی DNA ویژه جهت توقف بیان آن.

Antisense strand: رشته آنتی سنس

رشته الگو در DNA

Apical ectodermal ridge (AER): برجستگی اکتودرمی راسی (AER)

ناحیه‌ای از اکتودرم در جوانه اعضای حرکتی در حال تکوین که فاکتورهای رشد را تولید می‌کند.

Apolipoproteins: آپولیپوپروتئین‌ها

پروتئین‌هایی که در انتقال چربی در گردش خون نقش دارند.

Apoptosis: آپوپتوز

مرگ سلولی برنامه ریزی شده در بافت‌ها یا اندام‌های در حال تکوین بدن.

Artificial insemination by donor (AID): لقاح مصنوعی یک اهدا کننده

استفاده از مایع منی از اهداکننده مرد به عنوان یک گزینش تولیدمثلی برای زوج‌هایی که در معرض خطر بالای انتقال یک اختلال ژنتیکی هستند.

ARMS:

سیستم جهش مقاوم در برابر تقویت، شکلی از PCR اختصاصی آلل با استفاده از پرایمرهای خاص برای توالی‌های طبیعی و متغیر.

Ascertainment: تشخیص، تعیین

یافتن و انتخاب خانواده‌هایی با اختلال توارثی.

Association: همراهی

رخداد یک آلل ویژه در گروهی از بیماران بیشتر از آن چیزی است که به طور تصادفی شکل می‌گیرد.

Assortative mating (=nonrandom mating): جفت گیری ترکیبی، جفت گیری غیرتصادفی، آمیزش جور شده

گزینش ترجیحی همسر با یک فنوتیپ خاص.

Atherosclerosis: آترواسکلروزیس

پلاک‌های چربی دژنراتیو که در دیواره داخلی رگ‌های خونی تجمع می‌یابد.

Autoimmune diseases: بیماری‌های خود ایمنی

بیماری‌هایی که به نظر می‌رسد به دلیل عدم شناخت آنتی ژن‌های خودی ایجاد می‌شوند.

Autonomous replication sequences: توالی‌های همانندسازی خودمختار

توالی‌های DNA که برای همانندسازی صحیح در مخمر ضروری هستند.

Autonomy: خودمختاری

در اخلاق پزشکی، اصل تصمیم گیری آگاهانه و بدون اجبار یک فرد در است.

Autoradiography: اتورادیوگرافی

شناسایی مولکول‌های نشاندار شده با رادیواکتیو بر روی یک فیلم پرتو ایکس.

Autosomal dominant: اتوزومال غالب

یک ژن واقع بر روی یکی از کروموزوم‌های غیرجنسی که در حالت هتروزیگوت بروز می‌یابد.

Autosomal inheritance: وراثت اتوزومال

الگوی وراثت نشان داده شده با یک اختلال یا صفتی که توسط یک ژن بر روی یکی از کروموزوم‌های غیرجنسی تعیین می‌شود.

Autosomal recessive: اتوزومال مغلوب

ژنی که روی یکی از کروموزوم‌های غیرجنسی قرار دارد و در حالت هموزیگوت بروز می‌یابد.

Autosome: اتوزوم

هر کدام از ۲۲ جفت کروموزوم غیرجنسی

Autozygosity: اتوزیگوسیتی

هموزیگوسیتی ایجاد شده به دلیل خویشاوند بودن از طریق وراثت با یک جد مشترک.

Autozygosity mapping: نقشه برداری اتوزیگوسیتی

تکنیکی که برای شناسایی یک لکوس بیماری بر اساس اصل هموزیگوسیتی از طریق وراثت از یک اجداد مشترک استفاده می‌شود.

Axonal: آکسونی

مربوط به آکسون - زوائد بلند و باریک یک سلول عصبی (نرون).

Azoospermia: آزواسپرمی

عدم وجود اسپرم در منی

B lymphocytes: لنفوسیت‌های B

لنفوسیت‌های تولید کننده آنتی بادی که در ایمنی هومورال ایفای نقش می‌کنند.

Bacterial artificial chromosome (BAC): کروموزوم مصنوعی باکتریایی

یک کروموزوم مصنوعی که از اصلاح فاکتور باروری پلاسمیدها ایجاد شده است و تا ۳۳۰ کیلوباز DNA خارجی را در خود جای می‌دهد.

Bacteriophage (=phage): باکتریوفاژ

ویروسی که باکتری‌ها را آلوده می‌کند.

Balanced polymorphism: پلی مورفیسم متعادل

دو واریانت ژنتیکی مختلف که در یک جمعیت پایدارند (یعنی مزایا و معایب انتخابی یکدیگر را خنثی می‌کنند).

Balanced translocation: جابجایی متعادل

به جابجایی متقابل مراجعه کنید.

BAM (binary alignment map) file:

یک نسخه باینری فشرده از فایل نقشه تراز توالی (SAM) که برای مطابقت نمایش توالی‌های ژنومی تا ۱۲۸ مگاباس (megabases) استفاده می‌شود.

Bare lymphocyte syndrome: سندرم لنفوسیت برهنه

یک بیماری اتوزومی مغلوب نادر، شکلی از نقص ایمنی شدید مرکب ناشی از عدم وجود مولکول‌های کلاس II کمپلکس اصلی سازگاری نسجی.

Barr body: جسم بار

کروموزوم X غیرفعال متراکم که در هسته انواع خاصی از سلول‌های زنان مشاهده می‌شود. به کروماتین جنسی مراجعه کنید.

Base: باز

مخفف بازهای نیتروژن دار در مولکول‌های اسید نوکلئیک (A آدنین، T تیمین، U اوراسیل، C سیتوزین، G گوانین).

Base excision repair: ترمیم برش بازی

یکی از مکانیسم‌های سلولی که DNA آسیب دیده را در طول چرخه سلولی ترمیم می‌کند.

Base pair (bp): جفت باز

یک جفت باز مکمل در (A DNA با T، G با C).

Bayes' theorem: تئوری بایز

ترکیب احتمالات پیشین و شرطی پیشامدهای خاص یا نتایج آزمایش‌های ویژه برای بدست آوردن یک احتمال مشترک است تا احتمال پسین یا نسبی حاصل شود.

Beauchamp and Childress framework:

اصول شناخته شده جهانی اخلاق پزشکی.

Bence Jones protein: پروتئین بنس جونز

آنتی بادی مونوکلونال که توسط فرد مبتلا به میلومای چندگانه، تومور سلول‌های پلاسمای تولید کننده آنتی بادی در مقادیر زیادی تولید می‌شود.

Beneficence: نیکی کاری

اصل نیکوکردن در اخلاق پزشکی.

Beta (β)-thalassemia: بتا تالاسمی

اختلال ارثی هموگلوبین شامل تولید ناکافی زنجیره β گلوبین است که بیشتر در افراد منطقه مدیترانه و شبه قاره هند رخ می‌دهد.

Bias of ascertainment: انحراف در شناسایی و محاسبات

متغییری که باید در مطالعات خانواده هنگام بررسی نسبت‌های تفکیک مورد توجه قرار گیرد، به دلیل آن که این خانواده‌ها دارای فرد یا افراد مبتلا هستند.

Bilaminar: دولایه‌ای

بی لامینار، در زیست شناسی سلولی به دو لایه سلول اشاره دارد.

Biochemical disorder: بیماری‌های بیوشیمیایی

بیماری توارثی که یک مسیر بیوشیمیایی یعنی خطای مادرزادی متابولیسم در آن دخالت دارد.

Biochemical genetics: ژنتیک بیوشیمیایی

به‌طور کلی، رشته‌ای که بر تشخیص و مدیریت خطاهای مادرزادی متابولیسم متمرکز می‌شود.

Bioinformatics: بیوانفورماتیک

علم تفسیر اهمیت داده‌های حاصل از ژنتیک مولکولی و توالی یابی DNA است.

Biological or genetic determinism: جبر زیستی یا ژنتیکی

این فرض بیان می‌دارد که ساختار ژنتیکی ما تنها عامل تعیین کننده تمام جوانب سلامت و بیماری انسان است.

Biosynthesis: بیوسنتز

استفاده از تکنیک‌های DNA نوترکیب برای تولید مولکول‌های ارزشمند بیولوژیکی و پزشکی در آزمایشگاه یا بصورت تجاری است.

Bivalent: بی‌والانت

یک جفت کروموزوم همولوگ سیناپس شده.

Blastocyst: بلاستوسیست

رویان اولیه متشکل از امبریوبلاست و تروفوبلاست.

Blastomere: بلاستومر

یک سلول منفرد از یک زیگوت لقاح‌یافته اولیه.

Blighted ovum: تخمک آسیب دیده

لقاح یک تخمک (اووم) توسط اسپرم که به ایجاد یک جنین زیست ناپذیر می‌انجامد.

Blood chimera: کایمرهای خونی

مخلوطی از سلول‌های با منشأ ژنتیکی متفاوت در دوقلوهای غیرهمسان در رحم که در نتیجه تبادل سلول‌ها از طریق جفت ایجاد می‌شوند.

Boundary elements: عناصر مرزی

توالی‌های کوتاهی از DNA، معمولاً به اندازه ۵۰۰ جفت باز تا ۳ کیلو باز می‌باشند، و تأثیر عناصر تنظیمی ژن‌های مجاور را مسدود یا مهار می‌کنند.

Break-point cluster (bcr): تجمع نقاط شکست

ناحیه‌ای از کروموزوم ۲۲ درگیر که در جابجایی در اکثر افراد مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن دیده می‌شود.

C: مخفف سیتوزین.

CAAT box: جعبه CAAT

یک توالی غیرکدکننده حفاظت شده معروف به پروموتر که در حدود ۸۰ جفت باز در بالادست شروع رونویسی واقع است.

Café-au-lait (CAL):

به لکه‌های قهوه‌ای رنگ پوست اشاره دارد.

Cancer family syndrome: سندرم سرطان خانوادگی

تجمع انواع ویژه‌ای از سرطان‌ها در خانواده‌های معینی که در آن پیشنهاد شده است که انواع متفاوت بدخیمی می‌تواند توسط یک ژن منفرد غالب، به‌ویژه لینچ نوع II، ایجاد شود.

Cancer genetics: ژنتیک سرطان

بررسی علل ژنتیکی سرطان.

Candidate gene: ژن کاندید

ژنی که عملکرد یا محل آن نشان می‌دهد که احتمالاً مسئول یک بیماری یا اختلال ژنتیکی ویژه‌ای است.

Cap 5′: کلاهک 5′

اصلاح mRNA تازه سنتز شده با افزودن یک نوکلئوتید گوانین متیله به انتهای ′۵ مولکول توسط یک پیوند تری فسفات غیرمعمول ′۵ تا ′۵.

CA repeat: تکرار CA

یک توالی کوتاه دو نوکلئوتیدی که به صورت پشت سر هم در چندین جایگاه در ژنوم انسان تکرار می‌شود و پلی مورفیسم‌های ریزماهواره را ایجاد می‌کند.

Carrier: ناقل

فرد هتروزیگوت برای یک ژن مغلوب. آقایان یا زنان برای ژن‌های اتوزومال و زنان برای ژن‌های وابسته به X.

Cascade screening: غربالگری آبشاری

تشخیص ناقلین یک اختلال اتوزومی مغلوب در یک خانواده یا افراد با یک ژن غالب اتوزومی پس از تعیین یک مورد شاخص.

Case control study: مطالعه کنترل- شاهد

شکلی از تحقیقات مشاهده‌ای؛ در پزشکی، گروهی از بیماران با یک بیماری تعریف شده با یک گروه که برای سایر

ویژگی‌ها همسان شده‌اند مقایسه می‌شود.

Cell-free fetal DNA: مولکول DNA آزاد جنینی

DNA حاصل از جنین (که از بافت تروفوبلاست جفت گرفته شده است) که به درون گردش خون مادر راه می‌یابد.

Cell-mediated immunity: ایمنی وابسته به سلول

ایمنی‌ای که لنفوسیت‌های T در مبارزه با عفونت داخل سلولی درگیر بوده، همچنین در رد پیوند و در افزایش حساسیت تاخیری نقش دارد.

Cellular oncogene: انکوژن سلولی

به Protooncogene مراجعه کنید.

Centimorgan (cM): سانتی مورگان

واحد مورد استفاده برای اندازه گیری فواصل نقشه و معادل ۱٪ احتمال نوترکیبی (کراسینگ اوور) است.

Central dogma: اصل مرکزی

به این مفهوم که اطلاعات ژنتیکی معمولا فقط از DNA به RNA و به پروتئین انتقال می‌یابد.

Centric fusion: ادغام سانترومری

ادغام سانترومرهای دو کروموزوم آکروسانتریک که موجب ایجاد یک جابجایی رابرتسونین می‌شود.

Centriole: سانتریول

ساختار سلولی که از آن میکروتوبول‌ها در دوک میتوزی منشعب می‌شوند و در جدایی کروموزوم‌ها در میتوز نقش دارند.

Centromere (=kinetochore): سانترومر، کینه توکور

ناحیه‌ای که در آن دو کروماتید یک کروموزوم به هم متصل می‌شوند و این ناحیه از کروموزوم است که در طول تقسیم سلولی به دوک می‌چسبد.

Chain termination mutation: جهش خاتمه زنجیره

یک واریانت DNA کد کننده که یک کدون آمینواسید را به کدون خاتمه تبدیل می‌کند.

Chemotaxis: کموتاکسی

جذب فاگوسیت‌ها به محل عفونت توسط اجزای کمپلمان.

Chiasmata: کیاسماتا

کراس‌اوورهای بین کروموزوم‌ها در میوز.

Chimera: کایمر، هیبرید

فردی متشکل از دو جمعیت سلولی با ژنوتیپ‌های متفاوت است.

Chimeric gene: ژن کایمر

یک ژن جدید (و پروتئین آن) متشکل از دو ناحیه ی کد کننده ادغام شده با هم که غالبا به سبب جابه جایی یا خطای همانندسازی ایجاد می‌گردد.

Chorion: کوریون

لایه‌ای از سلول‌ها که تخمک بارور شده را می‌پوشانند، برخی از آنها (لایه کوریونی) بعداً جفت را تشکیل می‌دهند.

Chorionic villus sampling (CVS): نمونه برداری از پرزهای کوریونی

روشی است که با استفاده از راهنمایی اولتراسونوگرافی، پرزهای کوریونی از کوریون فروندوزوم برای تشخیص پیش از تولد گرفته می‌شود.

Chromatid: کروماتید

در خلال برخی از مراحل تقسیم سلولی، هر کروموزوم به صورت طولی به دو رشته یا کروماتید تقسیم می‌شود که توسط سانترومر بهم متصل شده‌اند.

Chromatin: کروماتین

پیچش سوم نوکلئوزوم‌های کروموزوم‌ها با پروتئین‌های همراه.

Chromatin fiber: فیبر کروماتین

ساختاری به قطر ۳۰ نانومتر با اصطلاح دانه‌های تسبیح که از آرایه‌های نوکلئوزومی (DNA و پروتئین هیستون) در فشرده‌ترین شکل آنها تشکیل شده است.

Chromatin fiber fluorescence in situ hybridization: هیبریداسیون فلورسانس درجا فیبر کروماتین

استفاده از کروماتین گسترش یافته یا فیبرهای DNA با هیبریداسیون فلورسانس درجا برای نقشه‌برداری فیزیکی کلون‌ها یا توالی‌های DNA.

Chromosomal analysis: آنالیز کروموزومی

فرآیند شمارش و بررسی الگوی نواربندی کروموزوم‌های یک فرد.

Chromosomal fragments: قطعات کروموزومی

کروموزوم‌های بدون سانترومری که می‌توانند در نتیجه

جدایی یا یک واژگونی پاراسنتریک به وجود بیایند و معمولاً قادر به همانندسازی نیستند.

Chromosome: کروموزوم

اجسام رشته مانند، با رنگ‌آمیزی تیره در درون هسته، متشکل از DNA و کروماتین، که حامل اطلاعات ژنتیکی است.

Chromosome instability: ناپایداری کروموزوم

وجود شکستگی‌ها و شکاف‌ها در کروموزوم‌های افراد مبتلا به تعدادی از اختلالات که با افزایش خطر نئوپلازی همراه است.

Chromosome mapping: نقشه برداری کروموزومی

نسبت دادن یک ژن یا توالی DNA به یک کروموزوم خاص یا ناحیه خاصی از یک کروموزوم.

Chromosome mediated gene transfer: انتقال ژن با واسطه کروموزوم

تکنیک انتقال کروموزوم‌ها یا بخش‌هایی از کروموزوم‌ها به هیبریدهای سلولی سوماتیک برای امکان نقشه برداری کروموزوم با جزئیات بیشتر.

Chromosome (or chromosomal) microarray (CMA): ریزآرایه کروموزومی

به هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای ریزآرایه مراجعه کنید.

Chromosome painting: رنگ‌آمیزی کروموزوم

هیبریداسیون پروب‌های نشاندار شده با فلورسنت درجا در آماده سازی کروموزوم برای امکان شناسایی یک کروموزوم خاص.

Chromosome walking: کروموزوم پیمایی

به کارگیری سرهم‌بندی منظم کلون‌ها برای گسترش از یک نقطه شروع مشخص.

Circos plot:

روشی برای ارائه داده‌های ژنومی در یک نمودار دایره‌ای که واریانت‌های مختلفی از انواع کروموزوم‌ها و رابطه آنها را با یکدیگر نشان می‌دهد.

Cis acting: عمل کننده سیس

عملکرد توالی‌های تنظیمی در ناحیه پروموتر بر روی ژن‌های همان کروموزوم

Class switching: تعویض کلاس

تغییر طبیعی کلاس آنتی بادی از IgM به IgG در پاسخ ایمنی.

Classic gene families: خانواده‌های ژنی کلاسیک

خانواده‌های چند ژنی که درجه بالایی از تشابه توالی را نشان می‌دهند.

Classic pathway: مسیر کلاسیک

یکی از دو راه فعال سازی کمپلمان، در این مثال شامل کمپلکس‌های آنتی ژن-آنتی بادی است.

ClinVar:

وب‌سایتی که توسط مؤسسه ملی بهداشت میزبانی می‌شود و اطلاعات مربوط به تنوع ژنومی انسان را جمع‌آوری می‌کند.

Clone: کلون

گروهی از سلول‌های دارای اطلاعات ژنتیکی یکسان که همه آنها توسط میتوزهای مکرر از یک سلول منفرد مشتق شده‌اند.

Clone contigs: کلون کانتیگ

گردهمایی کلون‌هایی که برای نقشه برداری ایجاد شده‌اند و برای تولید یک آرایه همپوشانی مرتب شده‌اند.

Cloning in silico: کلون سازی در سیلیکو

استفاده از تعدادی برنامه کامپیوتری که می‌توانند پایگاه‌های اطلاعاتی توالی DNA ژنومی را برای همولوژی توالی با ژن‌های شناخته‌شده بررسی نمایند، چنانچه می‌توانند توالی‌های DNA اختصاصی همه ژن‌ها مانند جایگاه‌های محافظت شده پیرایش اینترون/اگزون، توالی‌های پروموتر، جایگاه‌های پلی‌آدنیلاسیون، و گسترش‌های چارچوب خوانش باز (ORF) را برای شناسایی ژن‌های جدید مورد جستجو قرار دهند.

cM:

مخفف سانتی‌مورگان

CNV:

به تنوع تعداد کپی‌ها مراجعه کنید.

Codominance: هم غالب

هنگامی که هر دو آلل در حالت هتروزیگوت بیان می‌شوند.

Codon: کدون

توالی متشکل از سه نوکلئوتید مجاور که یک اسید آمینه یا خاتمه زنجیره را کد می‌کند.

Combined test: تست ترکیبی/مرکب

این آزمایش به طور معمول در سه ماهه اول بارداری برای تخمین خطر تریزومی ۱۳، ۱۸ و ۲۱ ارائه می‌شود. ترکیبی از اندازه گیری شفافیت نوکال، سن مادر، PAPP- A (پروتئین A پلاسما مرتبط با بارداری) و بتا hcg (گنادوتروپین جفتی انسان).

Common cancers: سرطان‌های رایج

سرطان‌هایی که معمولاً در انسان رخ می‌دهند، مانند سرطان روده و پستان.

Common diseases: بیماری‌های رایج

بیماری‌هایی که معمولاً در انسان رخ می‌دهند (مانند سرطان، بیماری عروق کرونر، دیابت).

Community genetics: ژنتیک جامعه

شاخه‌ای از ژنتیک پزشکی که بر اساس ژنتیک جمعیت به غربالگری و پیشگیری از بیماری‌های ژنتیکی می‌پردازد.

Comparative genomic hybridization: هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای

روشی برای آنالیز مواد ژنومی بوسیله‌ی مقایسه‌ی ژنوم مورد نظر با نمونه‌ی مرجع برای شناسایی تنوع تعداد نسخه‌ها.

Comparative genomics: ژنومیک مقایسه‌ای

شناسایی ژن‌های ارتولوگ در گونه‌های متفاوت.

Competent: مستعد

نفوذپذیری غشای سلولی باکتریایی به DNA توسط انواعی از روش‌های متفاوت، از جمله قرار گرفتن در معرض نمک‌های خاص یا ولتاژ بالا.

Complement: کمپلمان

مجموعه‌ای از دست‌کم ۱۰ پروتئین‌های سرم در انسان (و سایر مهره‌داران) که می‌توانند از طریق مسیر «کلاسیک» یا «جایگزین» فعال شوند و به‌طور متوالی با هم تعامل دارند و باعث تخریب آنتی‌ژن‌های سلولی می‌شوند.

Complementary DNA (cDNA): DNA مکمل

DNAای که توسط آنزیم ترانس کریپتاز معکوس از mRNA سنتز می‌شود.

Complementary strands: رشته‌های مکمل

جفت شدن اختصاصی بازها در رشته‌های DNA متشکل از پورین‌های آدنین و گوانین با پیریمیدین‌های تیمین و سیتوزین.

Complete ascertainment: تشخیص و بررسی کامل

اصطلاحی که در آنالیز جداسازی برای نوعی مطالعه استفاده می‌شود که همه افراد مبتلا در یک جمعیت را شناسایی می‌کند.

Complex trait: صفت پیچیده

مشخصه یا بیماری ژنتیکی ناشی از یک ژن منفرد (یعنی مندلی) نیست، بلکه از واریانت‌های DNA چندگانه ایجاد می‌شود.

Compound heterozygote: هتروزیگوت مرکب

فردی مبتلا به یک اختلال اتوزومال مغلوب که در ژن‌های همولوگ دو جهش ژنتیکی متفاوت دارد.

Concordance: هماهنگی، هم‌خوانی

هنگامی که هر دو عضو یک زوج دوقلو صفت یکسانی از خود نشان می‌دهند، گفته می‌شود که دارای هم‌خوانی هستند. درصورتی که تنها یکی از دوقلوها این صفت را نشان دهد، گفته می‌شود که دوقلوها ناهماهنگ هستند.

Conditional knockout: ناک اوت (حذف ژن) شرطی

جهشی که فقط در شرایط خاصی مثلاً افزایش دما بروز می‌یابد.

Conditional probability: احتمال شرطی

مشاهدات یا آزمایش‌هایی که می‌توانند برای اصلاح احتمالات پیشین با استفاده از محاسبات بایزی در تخمین ریسک استفاده شوند.

Conditionally toxic or suicide gene: ژن سمی شرطی یا خودکشی

ژن‌هایی که در ژن درمانی عرضه می‌شوند و تحت شرایط خاص یا پس از حضور یک ماده معین، قادرند سلول را از بین ببرند.

Confined placental mosaicism: موزاییسم محدود به جفت

وقوع یک ناهنجاری کروموزومی در نمونه‌های پرز کوریونی برای تشخیص (پیش از تولد) سه ماهه اول بارداری که در آن جنین مجموعه کروموزومی طبیعی دارد.

Congenital: مادرزادی

هر گونه ناهنجاری، ژنتیکی یا غیر ژنتیکی، که در بدو تولد وجود داشته باشد.

Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE):

هیپرتروفی مادرزادی اپیتلیوم رنگدانه‌ای شبکیه

رنگدانه غیرطبیعی شبکیه زمانی که در افراد در معرض خطر پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی وجود داشته باشد، شواهدی از هتروزیگوسیتی برای واریانت مرتبط با بیماری است.

Conjugation: هم‌یوغی

یک فرآیند شیمیایی است که در آن دو مولکول به هم متصل می‌شوند، که اغلب برای توصیف فرآیندی به‌کار می‌رود که به موجب آن داروها یا مواد شیمیایی خاصی می‌توانند توسط بدن دفع شوند (به عنوان مثال، استیلاسیون ایزونیازید توسط کبد).

Consanguineous: ازدواج خویشاوندی

ازدواجی بین دو نفر از یک جد مشترک است. در ژنتیک این پیوند بین دو نفر، عموزاده‌ها، خاله‌زاده‌ها، عمه‌زاده‌ها و دایی‌زاده‌ها شکل می‌گیرد.

Consensus sequence: توالی مورد توافق

یک توالی مانند GGGCGGG که عنصر پروموتر در انتهای '۵ ژن‌ها در یوکاریوت‌ها است و در کنترل بیان ژن نقش دارد.

Conservative substitution: جایگزینی حفاظت شده

جایگزینی حفاظت شده یک جفت باز که اگرچه منجر به جایگزینی با یک اسید آمینه متفاوت می‌شود، اما اگر از نظر شیمیایی مشابه باشد، هیچ تاثیر عملکردی ندارد.

Constant (C): ثابت

یک مقدار بدون تغییر.

Constant region: ناحیه ثابت

بخشی از زنجیره سبک و سنگین آنتی بادی‌ها می‌باشد که در آن توالی اسید آمینه از مولکولی به مولکول دیگر نسبتاً ثابت است.

Constitutional: اساسی، ساختاری، بنیادین

در گامت بارور شده وجود دارد.

Constitutional heterozygosity: هتروزیگوسیتی ساختاری

وجود هتروزیگوسیتی اجباری در یک فرد در زمان بارداری در یک لکوس زمانی که والدین در آن لکوس برای آلل‌های متفاوت هموزیگوت هستند.

Consultand: مشاورگیرنده

فردی که برای مشاوره ژنتیکی مراجعه می‌کند.

Contigs: کانتیگ

کلون‌های DNA به هم پیوسته یا همپوشان.

Contiguous gene syndrome: سندرم ژنی هم‌جوار

بیماری‌ای که از حذف ژن‌های مجاور ناشی می‌شود.

Continuous trait: صفت پیوسته

صفتی مانند قد که طیفی از مشاهدات یا یافته‌ها برای آن وجود دارد، برخلاف صفاتی که بصورت همه یا هیچ (به صفت ناپیوسته مراجعه کنید) می‌باشند، مانند شکاف کام و لب.

Control gene: ژن کنترلی

ژنی که می‌تواند ژن‌های دیگر را روشن یا خاموش کند (یعنی تنظیم کند).

Copy number variation (CNV): تنوع تعداد نسخه

به بخش‌هایی از ژنوم اطلاق می‌شود که تکرار می‌شوند و تعداد نسخه‌ها بین افراد متفاوت است. انواع کپی ممکن است ۵ تا ۱۰ درصد از ژنوم انسان را تشکیل دهند.

Cor pulmonale: قلب ریوی (حاد)

نارسایی قلبی سمت راست که بصورت ثانویه در بیماری جدی ریوی مانند افراد مبتلا به فیبروز کیستیک رخ می‌دهد.

Cordocentesis: کوردوسنتز (خون‌گیری از بند ناف)

روش تهیه نمونه‌های خون جنینی برای تشخیص پیش از تولد.

Corona radiate: کرونا رادیاتا، تاج شعاعی

لایه سلولی که اووسیت بالغ را احاطه کرده است.

Correlation: همبستگی

اندازه گیری آماری درجه همراهی یا تشابه بین دو پارامتر.

Cosmid: کاسمید

پلاسمیدی که حداکثر مقدار DNA را حذف کرده است تا بزرگترین درج ممکن برای کلون‌سازی را فراهم کند، اما همچنان دارای توالی‌های DNA لازم برای بسته‌بندی in vitro در یک ذره فاژ عفونی است.

Cotwins: دوقلوها با هم

هر دو عضو یک دوقلو، خواه دو تخمی (دی زیگوت) خواه تک تخمی (مونو زیگوت).

Counselee: مشاوره شونده

شخصی که مشاوره ژنتیک دریافت می‌کند.

Couple screening: غربالگری زوجین

انجام دادن غربالگری ژنتیکی برای هر دو زوج به طور همزمان.

Coupling: جفت، جفت شدگی

هنگامی که یک آلل خاص در یک جایگاه ویژه بر روی کروموزومی یکسان با یک آلل مشخص در یک جایگاه نزدیک به هم قرار دارد.

CpG dinucleotides: دی نوکلئوتیدهای CpG

وجود نوکلئوتیدهای سیتوزین و گوانین با هم در DNA ژنومی، اغلب متیله می‌شوند و با دآمیناسیون خود به خودی سیتوزین همراه است که آن را به عنوان مکانیزم جهش به تیمین تبدیل می‌کند.

CpG islands: جزایر CpG

خوشه‌هایی از CpGهای غیرمتیله در نزدیکی مکان‌های رونویسی بسیاری از ژن‌ها وجود دارد.

:CRISP- Cas9

تکنیکی برای ویرایش ژن که امکان بررسی واریانت‌های DNA و درمان بالقوه بیماری‌های ژنتیکی را فراهم می‌کند (تکرارهای کوتاه پالیندرومیک با فاصله منظم خوشه ای/پروتئین مرتبط با CRISPR9).

Crossover (=recombination): کراسینگ اوور (نوترکیبی)

تبادل ماده ژنتیکی بین کروموزوم‌های همولوگ در میوز.

Cross reacting material (CRM): مواد واکنش‌دهنده متقابل

پروتئین یا آنزیم ایمونولوژیکی شناسایی شده که از نظر عملکردی غیرفعال است.

Cryptic splice site: جایگاه پیرایش مخفی

جهشی در یک ژن که به ایجاد توالی جایگاه پیرایش منجر می‌گردد و موجب پیرایش غیر طبیعی mRNA می‌شود.

Culture artifact: محیط کشت حالت مصنوعی

در ژنتیک، یک خطای کروموزومی که در شرایط آزمایشگاهی ایجاد می‌شود، از این رو وضعیت را در داخل بدن به خوبی نشان نمی‌دهد.

Cycling gene: ژن گردشی(نوسانی)

در تکوین، ژنی که بطور نوسانی یا چرخه‌های دوره‌ای بیان می‌شود.

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR): تنظیم‌گر هدایت داخل غشایی فیبروز کیستیک

محصول ژن فیبروز کیستیک مسئول انتقال کلرید و ترشح موسین است.

Cytogenetics: سیتوژنتیک

شاخه‌ای از ژنتیک که عمدتاً به مطالعه کروموزوم‌ها می‌پردازد.

Cytokinesis: سیتوکینز

تقسیم سیتوپلاسم برای تشکیل دو سلول دختری در میوز و میتوز.

Cytoplasm: سیتوپلاسم

ماده زمینه‌ای سلول که در آن هسته، شبکه آندوپلاسمی و میتوکندری قرار می‌گیرد.

Cytoplasmic inheritance: وراثت سیتوپلاسمی

به توارث میتوکندریایی مراجعه کنید.

Cytosine: سیتوزین

یک باز پیریمیدینی در DNA و RNA.

Cytosol: سیتوزول

محتویات نیمه محلول سیتوپلاسم.

Cytotoxic T cells: سلول‌های T سایتوتوکسیک

زیرگروهی از لنفوسیت‌های T که سلول‌های حامل آنتی‌ژن‌های ویژه را به تخریب حساس می‌کنند.

Cytotoxic T lymphocytes (=killer T cells): لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (سلول‌های T کشنده)

گروهی از سلول‌های T که به طور خاص سلول‌های مهره داران آلوده به ویروس یا بیگانه را می‌کشند.

Daltonism: دالتونیسم

اصطلاحی که قبلاً به وراثت وابسته به X اطلاق می‌شد، پس از اینکه جان دالتون، این الگوی وراثتی را در مورد کوررنگی ذکر کرد.

deCODE: رمزگشایی

یک شرکت ایسلندی که در سال ۱۹۹۶ با هدف مطالعه ژنتیک و تغییرات جمعیت برای درک و درمان بیماری‌های رایج تاسیس شد.

Deformation: بدشکلی

نقص مادرزادی (از هنگام تولد) که از یک نیروی مکانیکی غیرطبیعی ناشی می‌شود و منجر به تغییر ساختار طبیعی می‌گردد.

Degeneracy: انحطاط

اغلب اسیدآمینه‌های خاصی با بیش از یک کدون سه تایی از کد ژنتیکی کد می‌شوند.

Deleted in colorectal carcinoma (DCC): حذف شده در کارسینومای کولورکتال

در کارسینومای کولورکتال ناحیه‌ای بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۸ اغلب حذف می‌شود.

Deletion: حذف

نوعی ناهنجاری یا جهش کروموزومی در سطح DNA که در آن بخشی از کروموزوم یا یک (یا چند) نوکلئوتید از دست می‌رود.

Delta–beta (δβ) thalassemia: تالاسمی دلتا بتا (δβ)

نوعی از تالاسمی که در آن تولید هر دو زنجیره گلوبین δ و β کاهش می‌یابد.

Demyelinating: دمیلینه کننده

فرآیندی که یک فیبر عصبی (نرون) غلاف میلین عایق خود را از دست می‌دهد.

De novo: از نو

به معنای واقعی کلمه از نو ایجاد شدن در مقابل به ارث رسیدن. جهش جدید: DNM.

Deoxyribonucleic acid: دئوکسی ریبونوکلئیک اسید

به DNA مراجعه کنید.

Desert hedgehog:

یکی از سه همولوگ پستانداران از قطعه واجد قطبیت ژن‌های هج هاگ.

Dicentric: دی‌سانتریک

دارا بودن دو سانترومر.

Dictyotene: دیکتیوتن

مرحله‌ای در میوز I که در آن اووسیت‌های اولیه در زنان تا زمان تخمک‌گذاری متوقف می‌شوند.

Digenic inheritance: وراثت دیژنیک (دو ژنی)

مکانیسم وراثتی که از تعامل دو ژن غیرهمولوگ ناشی می‌شود.

Diploid: دیپلوئید

شرایطی که در آن سلول دارای دو مجموعه کروموزوم است. حالت طبیعی سلول‌های سوماتیک در انسان که عدد دیپلوئید (2n) ۴۶ است.

Discontinuous trait: صفت ناپیوسته

صفتی که همه یا هیچ اسن به‌عنوان مثال شکاف کام و لب، بر خلاف صفات پیوسته مانند قد.

Discordant: ناسازگار، ناهماهنگ

ویژگی‌های فنوتیپی متفاوت بین افراد، به شکل کلاسیک در جفت‌های دوقلو استفاده می‌شود.

Disease allele: آلل بیماری

جهشی در یک نسخه از یک توالی DNA.

Disomy: دیزومی

حالت طبیعی فردی که دو کروموزوم همولوگ دارد.

Dispermic chimera: کایمر دو اسپرمی

دو اسپرم مجزا دو تخمک جداگانه را بارور می‌کنند و دو زیگوت حاصل با هم ترکیب می‌شوند و یک جنین را تشکیل می‌دهند.

Dispermy: دو اسپرمی

لقاح یک اووست توسط دو اسپرم.

Disruption: از هم گسیختگی

ساختار غیر طبیعی یک عضو یا بافت در نتیجه عوامل خارجی که روند طبیعی تکوین را مختل می‌کنند.

Diversity (D): تنوع

در ژنتیک، تعداد کلی مشخصات ژنتیکی (در ارتباط با یک گونه) را تشکیل می‌دهد.

Diversity region: ناحیه تنوع و گوناگونی

توالی‌های DNA کدکننده قطعه‌های نواحی بسیار متغیر موجود در آنتی‌بادی‌ها.

Dizygotic twins (=fraternal): دوقلوهای دو تخمی (=برادری)

دوقلوها از لقاح دو تخمک با دو اسپرم به وجود می‌آیند.

DMRs:

مناطق متیله متفاوت.

DNA (=deoxyribonucleic acid): دئوکسی ریبونوکلئیک اسید

اسید نوکلئیک موجود در کروموزوم‌ها می‌باشد که در آن اطلاعات ژنتیکی کد شده است.

DNA chip: تراشه DNA

ریزآرایه‌های DNA که با نرم‌افزار رایانه‌ای مناسب، امکان توالی‌یابی DNA و شناسایی جهش سریع، خودکار و پربازده را فراهم می‌کنند.

DNA fingerprint: انگشت‌نگاری DNA

الگوی تکرارهای بسیار متغیر پشت سرهم DNA از یک توالی اصلی که منحصر به فرد است.

DNA haplotype: هاپلوتیپ DNA

الگوی پلی‌مورفیسم‌های توالی DNA در کنار یک توالی DNA یا ژن مورد نظر.

DNA library: کتابخانه DNA

مجموعه‌ای از مولکول‌های DNA نوترکیب از یک منبع ویژه، مانند DNA ژنومی یا cDNA.

DNA ligase: DNA لیگاز

آنزیمی است که تشکیل پیوند فسفودی استری بین گروه '۳ هیدروکسیل و '۵ گروه فسفات در DNA را کاتالیز کرده و در نتیجه دو قطعه DNA را به هم متصل می‌کند.

DNA mapping: نقشه برداری DNA

مجموعه روابط فیزیکی توالی‌های دو طرفه DNA، پلی مورفیسم‌ها و ساختار دقیق یک ژن.

DNA polymorphisms: پلی مورفیسم‌های DNA

به تغییرات توارثی در توالی نوکلئوتیدی، معمولاً در DNA غیر کد کننده گفته می‌شود.

DNA probes: پروب‌های DNA

توالی DNAای است که معمولاً با رادیواکتیو یا فلورسنت نشاندار می‌شود و برای شناسایی یک ژن یا توالی DNA(مثلاً یک cDNA یا پروب ژنومی) استفاده می‌شود.

DNA repair: ترمیم DNA

DNA آسیب دیده را می‌توان از طریق مکانیسم‌های مختلف توسط مجموعه پیچیده از فرآیندها حذف و ترمیم کرد.

DNA replication: همانندسازی DNA

به فرآیند کپی برداری توالی نوکلئوتیدی ژنوم از یک نسل به نسل دیگر گفته می‌شود.

DNA sequence amplification: تکثیر توالی DNA

به واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)مراجعه کنید.

DNA sequence variants: واریانت‌های توالی DNA

به پلی مورفیسم‌های DNA مراجعه کنید.

DNA sequencing: توالی‌یابی DNA

آنالیز توالی نوکلئوتیدی قطعه DNA یا یک ژن.

DNM: جهش جدید (از نو)

Dominant: غالب

صفتی که در افرادی که برای یک آلل خاص هتروزیگوت هستند بیان می‌شود.

Dominant negative mutation: جهش منفی غالب

آللی جهش یافته در حالت هتروزیگوت که به از دست دادن فعالیت یا عملکرد محصول ژن جهش یافته آن منجر می‌شود و همچنین با عملکرد محصول ژن طبیعی آلل مربوطه تداخل می‌کند.

Donor insemination (DI): اهداکننده اسپرم

در جستجو برای بارداری، با استفاده از اسپرم اهداکننده.

Dosage compensation: جبران دُز/مقدار

پدیده‌ای در زنان که با وجود دو نسخه از ژن‌های موجود در کروموزوم X، دارای سطح یکسان و مشابهی از محصولات آن ژن‌ها با مردان هستند که یک کروموزوم X منفرد دارند.

Dosimetry: دزیمتری/ مقدار سنجی

اندازه گیری مقدار در معرض قرار گرفتن و تماس با پرتو.

Double heterozygote: هتروزیگوت دوگانه

فردی که در دو لکوس متفاوت هتروزیگوت است.

Double minute chromosomes: کروموزوم‌های دوتایی کوچک

توالی‌های تکثیر شده DNA در سلول‌های توموری که می‌توانند به عنوان کروموزوم‌های اضافی کوچک مانند نوروبلاستوم دیده شوند.

Downstream: پایین دست، فرودست

در رابطه با DNA و RNA، در جهت انتهای ۳ (پایان) مولکول.

Drift (=random genetic drift): رانش، رانش تصادفی ژنتیکی

نوسانات در فراوانی‌های ژنی که در جمعیت‌های کوچک ایزوله رخ می‌دهد.

DSDs:

ناهنجاری‌های تکوین جنسی

Duplication: مضاعف شدگی، تکثیر

در ژنتیک، وجود یک نسخه اضافی از DNA یا ماده کروموزومی اطلاق می‌شود.

Dynamic mutation: جهش دینامیک

به جهش ناپایدار (Unstable mutation) مراجعه کنید.

Dysmorphology: دیسمورفولوژی

مطالعه تعریف، تشخیص و علت شناسی سندرم‌های مربوط به بدشکلی‌های چندگانه.

Dysplasia: دیسپلازی

سازماندهی غیر طبیعی سلول‌ها در بافت.

Ecogenetics: اکوژنتیک

مطالعه تفاوت‌های مشخص ژنتیکی در حساسیت به عملکرد عوامل فیزیکی، شیمیایی و عفونی در محیط است.

Ectoderm: اکتودرم

لایه خارجی از سه لایه سلولی در جنین اولیه می‌باشد که از این لایه پوست، مو، ناخن‌ها، دندان، غدد عرق و سیستم عصبی تشکیل می‌شود.

EGF (R):

(رسپتور) فاکتور رشد اپیدرمی

Em:

گروهی از واریانت‌های ژنتیکی زنجیره سنگین IgE ایمونوگلوبولین‌ها

Embryoblast: امبریوبلاست

لایه سلولی بلاستوسیست که تشکیل جنین می‌دهد.

Embryonic stem cell (ESC): سلول‌های بنیادی جنینی

سلولی در جنین اولیه که از نظر سرنوشت سلولی چندقوه‌ای یا totipotent است.

Empiric risks: خطرات تجربی

توصیه‌های ارائه شده در مشاوره خطر عود مجدد برای اختلالات چند عاملی مشخص بر اساس مشاهده و تجربه می‌باشد، که در آن سهم وراثت ناشی از تعدادی از ژن‌ها (به عنوان مثال، چند ژنی یا polygenic) است.

Endoderm: اندودرم

درونی ترین لایه از سه لایه سلول در جنین اولیه. از این لایه معده-روده، دستگاه تنفسی و ادراری، اندام‌های غدد درون ریز و سیستم شنوایی تشکیل می‌شود.

Endoplasmic reticulum: شبکه آندوپلاسمی

سیستمی از لوله‌های کوچک در درون سلول که در بیوسنتز ماکرومولکول‌ها نقش دارند.

Endoreduplication:

مضاعف شدن یک مجموعه هاپلوئیدی کروموزوم‌های اسپرم.

Enhancer: تقویت کننده، افزاینده

توالی DNA که رونویسی از یک ژن مرتبط را افزایش می‌دهد.

Ensembl:

پروژه پایگاه اطلاعات ژنوم اروپایی که منبعی را در رابطه با ژنوم انسان، سایر مهره داران و موجودات مدل ارائه می‌دهد.

Enzyme: آنزیم

پروتئینی که به عنوان کاتالیزور در سیستم‌های بیولوژیکی عمل می‌کند.

Epigenetic: اپی ژنتیک

تغییرات قابل توارث از بیان ژن که به علت تفاوت‌های موجود در کد ژنتیکی ایجاد نمی‌شود.

Epistasis: اپی‌ستازی

تعامل بین ژن‌های غیر آللی.

Erythroblastosis fetalis: اریتروبلاستوز جنینی

به بیماری همولیتیک نوزادان Hemolytic disease of the (newborn) مراجعه کنید.

Etiological heterogeneity: هتروژنی اتیولوژیکی(سببی)

در پزشکی، به انواع علل مختلف برای یک بیماری اشاره دارد.

Euchromatin: یوکروماتین

نواحی فعال ژنتیکی کروموزوم‌ها.

Eugenics: یوژنیک، اصلاح نژاد

علمی که بهبود صفات کیفی توارثی یک نژاد یا یک گونه را ترویج می‌کند.

Eukaryote: یوکاریوت

موجودات عالی با هسته کاملا مشخص.

Exome: اگزوم

بخشی از ژنوم که توسط اگزون‌ها یعنی نواحی کد کننده ژن‌ها تشکیل می‌شود (حدود ۱٪ از کل ژنوم را تشکیل می‌دهد).

Exon (=expressed sequence): اگزون

ناحیه‌ای از یک ژن که در طول رونویسی حذف نمی‌شود. بخشی از mRNA بالغ را تشکیل می‌دهد و بنابراین بخشی از ساختار اولیه محصول ژن را مشخص می‌کند.

Exon splicing enhancer (ESE): افزاینده پیرایش اگزون

توالی DNA متشکل از شش باز در یک اگزون، که پیرایش دقیق و صحیح RNA هسته‌ای را به RNA پیام‌بر هدایت کرده یا افزایش می‌دهد.

Exon trapping: دام‌اندازی اگزون

فرآیندی که طی آن یک وکتور DNA نوترکیب که حاوی توالی‌های DNA اتصالات جایگاه پردازش است برای کلون‌سازی توالی‌های کدکننده یا اگزون‌ها استفاده می‌شود.

Expansion: گسترش

اشاره بر افزایش تعداد توالی‌های تکرار سه تایی در اختلالات مختلف ناشی از جهش‌های دینامیک یا ناپایدار دارد.

Expressed sequence tags: تگ‌های توالی بیان شده

پرایمرهای اختصاصی توالی از کلون‌های cDNA که به منظور شناسایی توالی‌های ژن‌های بیان شده در ژنوم طراحی شده‌اند.

Expressivity: شدت بیان

تنوع در شدت علائم فنوتیپی یک ژن ویژه.

Extinguished: ازبین رفته، خاموش شده

حذف یک واریانت آللی در یک جایگاه به دلیل رانش تصادفی ژنتیکی.

Extrinsic malformation: بدشکلی بیرونی

اصطلاحی که قبلاً برای ازهم گسیختگی استفاده می‌شد.

Fab:

دو قطعه متصل شونده به آنتی ژن در مولکول آنتی بادی که توسط هضم با آنزیم پروتئولیتیک پاپاین ایجاد می‌شود.

False negative: منفی کاذب

افراد مبتلایی که توسط آزمایش تشخیصی یا غربالگری تشخیص داده نمی‌شوند.

False positive: مثبت کاذب

موارد غیر مبتلایی که به اشتباه با غربالگری یا تست تشخیصی بعنوان مبتلا تشخیص داده شده‌اند.

Familial cancer syndrome: سندرم سرطان خانوادگی

یکی از سندرم‌هایی که در آن افراد در معرض خطر ابتلا به یک یا چند نوع سرطان هستند.

Favism: فاویسم

بحران همولیتیک به‌دلیل نقص گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز که پس از خوردن باقلا رخ می‌دهد.

Fc:

قطعه متصل‌شونده به کمپلمان از یک مولکول آنتی بادی که توسط هضم با آنزیم پروتئولیتیک پاپاین ایجاد می‌شود.

Fetoscopy: فتوسکوپی

روشی برای مشاهده جنین است که اغلب برای گرفتن نمونه‌های پوست و یا خون از جنین برای تشخیص پیش از تولد استفاده می‌شود.

Fetus: جنین

نوزاد متولد نشده در مرحله تکوین داخل رحمی، معمولاً از هفته ۱۲ بارداری تا زمان زایمان.

FGF(R):

(گیرنده) فاکتور رشد فیبروبلاست.

Filial: فرزندی،زاده‌ها

مربوط به فرزندان.

First degree relative (FDR): خویشاوندان درجه اول

خویشاوندان نزدیک (والدین، فرزندان، خواهر و برادر) که به طور متوسط در 50% ژن‌هایشان مشترک می‌باشند.

Fitness (=biological fitness): شایستگی، قدرت بقاء و زیست

تعداد فرزندانی که به سن تولیدمثلی می‌رسند.

Five prime (5′) end: انتهای ′۵ پرایمر

انتهای یک رشته DNA یا RNA با یک گروه فسفات ′۵ آزاد.

Fixed: تثبیت شده

ایجاد یک واریانت آللی منفرد در یک لکوس به‌دلیل رانش تصادفی ژنتیکی.

Fixed mutation: جهش ثابت شده

به جهش پایدار (Stable mutation) مراجعه کنید.

Flanking DNA: DNA مجاور

توالی نوکلئوتیدی مجاور توالی DNA در نظر گرفته شده است.

Flanking markers: مارکرهای مجاور

مارکرهای پلی مورفیک که در مجاورت یک ژن یا توالی DNA مورد نظر قرار دارند.

Flow cytometry: فلوسایتومتری

به طبقه بندی سلول‌های فعال شده با فلورسانس (Fluorescence activated cell sorting) مراجعه کنید.

Flow karyotype: فلوکاریوتایپ

هیستوگرام توزیع اندازه کروموزوم با استفاده از یک دسته‌بندی کننده سلول فعال شده با فلورسانس به دست می‌آید.

Fluorescence activated cell sorting (FACS): دسته‌بندی سلول فعال شده با فلورسانس

تکنیکی که در آن کروموزوم‌ها با رنگ فلورسنت رنگ آمیزی می‌شوند که به طور انتخابی به DNA متصل می‌شود. تفاوت در فلورسانس کروموزوم‌های مختلف باعث می‌شود که آنها به طور فیزیکی توسط یک لیزر خاص از هم جدا شوند.

Fluorescence in situ hybridization (FISH): هیبریداسیون فلورسانس درجا

استفاده از یک توالی DNA تک رشته‌ای با یک نشان فلورسنت برای هیبرید شدن با توالی هدف مکمل خود در کروموزوم‌ها، که امکان مشاهده آن را تحت پرتو ماوراء بنفش فراهم می‌کند.

Foreign DNA: DNA خارجی/بیگانه

منبع DNAای که برای تولید مولکول‌های DNA نوترکیب در یک وکتور در گنجانده شده است.

Founder effect: اثر موسس

برخی از اختلالات ژنتیکی می‌توانند در جمعیت‌های ویژه‌ای نسبتاً رایج باشند، زیرا همه افراد از تعداد نسبتاً کمی از اجداد، که یک یا چند نفر از آنها اختلال خاصی داشته‌اند، منشاء گرفته‌اند.

Founder haplotype: هاپلوتیپ موسس

الگویی از تنوع DNA، که معمولاً با لکوس مورد نظر ارتباط دارد، که بدون تغییر به جدی می‌رسد که اولین فرد در یک جمعیت با یک بیماری خاص بود.

Fragile site: جایگاه شکننده

یک شکاف بدون قابلیت رنگ پذیری در کروماتید که در آن مستعد شکستگی می‌باشد.

Frameshift mutations: جهش‌های تغییر چارچوب

جهش‌هایی مانند درج‌ها یا حذف‌ها که چارچوب خواندن کدون‌های سه‌تایی را تغییر می‌دهند.

Framework map: نقشه‌برداری چارچوب

مجموعه‌ای از مارکرها که در فواصل تقریباً مساوی در امتداد کروموزوم‌ها در ژنوم انسان پراکنده می‌شوند.

Framework region: ناحیه چارچوب

بخش‌هایی از نواحی متغیر آنتی‌بادی‌ها که دارای تغییرپذیری بسیاری نمی‌باشند.

Fraternal twins: دوقلوهای برادری

دوقلوهای ناهمسان، به دوقلوهای دیزیگوتی Dizygotic (twins) مراجعه کنید.

Freemartin: فری مارتین

یکی از گوساله‌های دوقلو ماده بوده و از نظر کروموزومی با اندام تناسلی مبهم ناشی از کایمریسم گنادی.

Frequency: فراوانی

تعداد دفعاتی که یک رویداد در یک دوره زمانی رخ می‌دهد (به عنوان مثال، ۱۰۰۰ مورد در سال).

Full ascertainment: شناسایی و تشخیص کامل

به تشخیص کلی (Complete ascertainment) مراجعه کنید.

Functional cloning: کلون‌سازی عملکردی

شناسایی یک ژن با واسطه عملکرد آن (به عنوان مثال، جداسازی cDNAهای بیان شده در بافت ویژه‌ای که در آن بیماری یا اختلال آشکار است).

Functional genomics: ژنومیک عملکردی

الگوی طبیعی بیان ژن‌ها در تکوین و تمایز و عملکرد محصولات پروتئینی آنها در تکوین طبیعی و همچنین اختلال عملکرد آنها در اختلالات وراثی.

Fusion polypeptide: پلی پپتید ادغامی

ژن‌هایی که از نظر فیزیکی به یکدیگر نزدیک هستند و دارای همسانی توالی DNA هستند، می‌توانند متحمل کراس اوور شوند که به تشکیل پروتئینی با توالی اسید آمینه‌ای مشتق از هر دو ژن درگیر منجر می‌شود.

Fusion polypeptide: پلی پپتید ادغامی

پروتئینی که از یک ژن ادغامی (کایمریک) حاصل می‌شود.

Fusion protein: پروتئین ادغامی

مانند پلی پپتید ادغامی می‌باشد.

G:

مخفف نوکلئوتید گوانین.

Gain of function: کسب عملکرد

جهش‌هایی در DNA که در حالت هتروزیگوت، عملکردهای جدیدی را به همراه دارند.

Gain of methylation: کسب/افزایش متیلاسیون

مکانیسم اصلی اپی ژنتیک که به موجب آن DNA متیله می‌شود تا بیان خود را تغییر دهد.

Gamete: گامت

سلولی که با سلول دیگری ادغام می‌شود تا لقاح یا تولید مثل جنسی را به همراه داشته باشد؛ به‌عبارتی سلول‌های تخمک و اسپرم.

Gap mutant: جهش فاصله

ژن‌های تکوینی شناسایی شده در مگس سرکه گروه‌هایی از قطعه‌های مجاور را حذف می‌کنند.

Gastrulation: گاسترولاسیون

تشکیل دیسک دو و سپس سه لایه توده سلولی درونی که به رویان اولیه تبدیل می‌شود.

Gene: ژن

بخشی از مولکول DNA یک کروموزوم است که سنتز یک زنجیره پلی پپتیدی ویژه را هدایت می‌کند.

Gene amplification: تکثیر ژن

فرآیند تولید نسخه‌های متعدد از ژن‌های خاص در سلول‌های توموری و سرطانی، که شواهد قابل مشاهده آن شامل مناطق رنگ‌پذیر یکنواخت و کروموزوم‌های دوتایی کوچک می‌باشند.

Gene flow: جریان ژنی

تفاوت در فراوانی آلل بین جمعیت‌ها که منعکس کننده مهاجرت یا تماس بین آنهاست.

Gene superfamilies: ابرخانواده‌های ژنی

خانواده‌های چند ژنی که تشابه توالی محدودی دارند اما از نظر عملکردی مرتبط بهم می‌باشند.

Gene targeting: هدف‌گیری ژنی

ایجاد جهش‌های خاص به درون ژن‌ها از طریق نوترکیبی همولوگ در سلول‌های بنیادی جنینی.

Gene therapy: ژن درمانی

درمان بیماری‌های ارثی از طریق افزودن، درج یا جایگزینی یک ژن یا گروهی از ژن‌های طبیعی می‌باشد.

Genetic code: کد ژنتیکی

کدهای سه‌تایی نوکلئوتیدهای DNA که اسیدآمینه‌های مختلف پروتئین‌ها را کد می‌کنند.

Genetic counseling: مشاوره ژنتیک

فرآیند ارائه اطلاعات در مورد یک بیماری ژنتیکی است که شامل جزئیاتی در ارتباط با تشخیص، علت، میزان خطر عود، و گزینه‌های انتخابی موجود برای پیشگیری است.

Genetic enhancement: ارتقاء دهنده ژنتیکی

مفهوم بحث برانگیز تغییر DNA برای ایجاد بهبودی، که شامل حذف یک بیماری ژنتیکی و همچنین تغییر صفات می‌شود.

Genetic heterogeneity: هتروژنی ژنتیکی

پدیده‌ای که یک بیماری می‌تواند توسط جهش‌های مختلف

آللی یا غیر آللی ایجاد شود.

Genetic isolates: ایزوله‌های ژنتیکی

گروه‌هایی که به دلایل جغرافیایی، مذهبی یا قومی ایزوله شده‌اند و اغلب تفاوت‌هایی را در فراوانی‌های آللی نشان می‌دهند.

Genetic load: بار ژنتیکی

مجموع کل انواع آلل‌های مضر در یک جمعیت.

Genetic register: ثبت ژنتیکی

فهرستی از خانواده‌ها و افرادی که مبتلا می‌باشند یا در معرض خطر ابتلا به بیماری ارثی جدی هستند.

Genetic susceptibility: استعداد ژنتیکی

استعداد ارثی ابتلا به بیماری یا اختلالی که به‌دلیل اثر یک ژن نبوده، بلکه معمولاً نتیجه یک تعامل پیچیده از اثرات چندین ژن مختلف است (به عنوان مثال، وراثت چند ژنی polygenic inheritance).

Genocopy: ژنوکپی

فنوتیپ یکسان اما به سبب دلایل ژنتیکی متفاوت.

Genome: ژنوم

کل ماده ژنتیکی یک سلول، شامل DNA کد کننده و غیر کد کننده.

Genome wide association study (GWAS): مطالعه همراهی گسترده ژنومی

بررسی واریانت‌های ژنتیکی در کل ژنوم، که معمولاً با مقایسه کوهورتی افراد با یک فنوتیپ یا بیماری مشخص همراه است.

Genome wide scan: اسکن گسترده ژنومی

معمولاً به یک مطالعه نقشه برداری با استفاده از پروب‌ها در کل ژنوم (مثلاً در یک خانواده بزرگ مبتلا به بیماری مندلی) اشاره دارد.

Genomic DNA: DNA ژنومی

به محتوای کل DNA کروموزوم‌ها گفته می‌شود.

Genomic imprinting: نقش‌گذاری ژنومی

بیان متفاوت ماده ژنتیکی که به جنسیت والد انتقال دهنده بستگی دارد.

Genotype: ژنوتیپ

ساختار ژنتیکی یک فرد.

Genotype–phenotype correlation: همبستگی ژنوتیپ – فنوتیپ

همبستگی جهش‌های معینی با علائم فنوتیپی خاص.

Germ cells: سلول‌های زایشی

سلول‌هایی از بدن که اطلاعات ژنتیکی را به نسل بعدی انتقال می‌دهند.

Germline: رده زایشی

جمعیت سلول‌های بدن به قدری تمایز یافته است که در فرآیندهای معمول تولید مثلی ممکن است داده ژنتیکی خود را به فرزندان منتقل کنند.

Germline gene therapy: ژن درمانی رده زایشی

تغییر یا درج ماده ژنتیکی در گامت‌ها.

Germline mosaicism: موزاییسم رده زایشی

وجود دو جمعیت سلولی که از نظر ژنتیکی با هم تفاوت دارند در رده زایشی یا بافت گنادی.

Germline variant: واریانت رده زایشی

یک جهش در گامت.

Gestational: بارداری

مربوط به وقایع دوران بارداری.

Ghent criteria: معیارهای گنت

سیستم طراحی شده توسط گروه متخصصین که در گنت، بلژیک گرد هم آمدند، جهت امتیازدهی ویژگی‌های فیزیکی در ارزیابی بیمار از نظر سندرم احتمالی مارفان ابداع شد.

Gm:

واریانت‌های ژنتیکی زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین‌های IgG.

Goldberg–Hogness box: جعبه هوگنس - گلدبرگ

به جعبه هوگنس مراجعه کنید.

Gonad dose: دُز گنادی

اصطلاح دزیمتری پرتوها که قرار گرفتن یک فرد در معرض پرتو را در یک بررسی یا قرار گرفتن در معرض رادیولوژی خاص توصیف می‌کند.

Gonadal mosaicism: موزاییسم گنادی

به موزاییسم رده زایشی مراجعه کنید.

Gonadal tissue: بافت گنادی

سلول‌ها و بافت‌های اندام‌های تولید کننده سلول‌های جنسی؛ تخمدان‌ها و بیضه‌ها.

gnomAD:

پایگاه اطلاعات تجمع ژنوم توسط موسسه Broad میزبانی می‌شود که داده‌های اگزوم و توالی‌یابی ژنوم را از منابع مختلف جمع‌آوری می‌کند.

Gray (Gy): گری

معادل ۱۰۰ راد.

Growth factor: فاکتور رشد

ماده‌ای که باید در محیط کشت وجود داشته باشد تا امکان تکثیر سلولی فراهم شود، یا در تقویت رشد انواع سلول‌ها، بافت‌ها یا بخش‌هایی از بدن در تکوین دخالت دارند (مانند فاکتور رشد فیبروبلاست).

Guanine: گوانین

یک باز پورین موجود در DNA و RNA.

Hamartoma: هامارتوم

یک ناهنجاری کانونی خوش خیم و غیر بدخیم که مشابه یک نئوپلاسم در بافتی است که از آن منشاء می‌گیرد و به صورت یک توده سازمان نیافته رشد می‌کنند.

Haploid: هاپلوئید

حالتی که سلول دارای یک مجموعه کروموزوم است یعنی n=23. این عدد کروموزوم در یک گامت طبیعی است.

Haploinsufficiency: عدم کفایت هاپلوئیدی

جهش‌هایی در حالت هتروزیگوت که درآن سطوح نرمال محصول ژنی نصف شده و به اثرات فنوتیپی منجر می‌شوند (یعنی حساس به دُز ژن می‌باشند).

Haplotype: هاپلوتایپ

معمولاً برای اشاره به آلل‌های خاص موجود در چهار ژن کمپلکس آنتی ژن لکوسیتی انسانی در کروموزوم ۶ استفاده می‌شود. این اصطلاح همچنین برای توصیف واریانت‌های توالی DNA در یک کروموزوم خاص در مجاورت یا نزدیک به یک لکوس مورد نظر استفاده می‌شود.

Hardy–Weinberg equilibrium: تعادل هاردی واینبرگ

حفظ فراوانی‌های آللی در جمعیتی با ویژگی‌های آمیزش تصادفی و عدم انتخاب طبیعی.

Hardy–Weinberg formula: فرمول هاردی واینبرگ

یک معادله دو جمله‌ای ساده در ژنتیک جمعیت که می‌تواند برای تعیین فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف از یکی از فنوتیپ‌ها استفاده شود.

Hardy–Weinberg principle: اصل هاردی واینبرگ

نسبت نسبی ژنوتیپ‌های متفاوت از نسلی به نسل دیگر ثابت باقی می‌مانند.

Hb Barts: هموگلوبین بارت

تترامر زنجیره‌های γ گلوبین در شکل شدید α تالاسمی یافت می‌شود که باعث هیدروپس فتالیس می‌شود.

HbH: هموگلوبین H

تترامر زنجیره‌های β گلوبین که در شکل خفیف‌تر تالاسمی یافت می‌شود.

Hedgehog: هج-هاگ

گروهی از مورفوژن‌ها می‌باشند که توسط ژن‌های قطبیت قطعه تولید می‌شوند.

Helix loop helix (HLH): مارپیچ - حلقه - مارپیچ

شکلی از موتیف اتصالی DNA که گاهی اوقات به عنوان HLH پایه (bHLH)شناخته می‌شود. آنها در مجموع یک خانواده بزرگ از پروتئین‌های تنظیم کننده رونویسی را تشکیل می‌دهند.

Helix turn helix proteins: پروتئین‌های مارپیچ - پیچ - مارپیچ

پروتئین‌هایی که از دو مارپیچ α تشکیل شده‌اند و بوسیله زنجیره کوتاهی از اسیدآمینه‌ها به شکل یک چرخش/ پیچ بهم متصل شده‌اند.

Helper lymphocytes: لنفوسیت‌های کمکی

زیرمجموعه‌ای از لنفوسیت‌های T لازم برای تولید آنتی بادی توسط لنفوسیت‌های B.

Helper virus: ویروس کمکی

یک پرووویروس رتروویروسی مهندسی شده که همه توالی‌ها به استثنای توالی‌های ضروری برای تولید نسخه‌هایی از توالی‌های RNA ویروسی همراه با توالی‌های مورد نیاز برای بسته‌بندی RNA ژنومی ویروسی حذف شده‌اند و در ژن‌درمانی با

واسطه رتروویروس‌ها به کارمی‌روند.

Heme: هم

گروه حاوی آهن در هموگلوبین.

Hemizygous: همی زیگوت

اصطلاحی که هنگام توصیف ژنوتیپ مذکر در ارتباط با یک صفت وابسته به X استفاده می‌شود، زیرا مردان فقط یک مجموعه از ژن‌های وابسته به X دارند.

Hemoglobin electrophoresis: الکتروفورز هموگلوبین

تکنیکی که مولکول‌های مختلف هموگلوبین را به‌منظور تشخیص اختلالات خونی توارثی جدا می‌کند.

Hemoglobinopathy: هموگلوبینوپاتی

بیماری وراثتی هموگلوبین.

Hemolytic disease of the newborn: بیماری همولیتیک نوزادان

کم خونی ناشی از آنتی بادی تولید شده توسط مادر Rh منفی بر علیه گروه خونی Rh مثبت جنین که از جفت عبور کرده و باعث همولیز می‌شود. اگر این فرآیند همولیتیک شدید باشد، می‌تواند سبب مرگ جنین به دلیل نارسایی قلبی و کم خونی شود که بیماری همولیتیک نوزاد نامیده می‌شود.

Hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH): پایداری ارثی هموگلوبین جنینی

تداوم تولید هموگلوبین جنینی در دوران کودکی و بزرگسالی.

Heritability: توارث پذیری

نسبت تنوع کل یک خصوصیت قابل انتساب به عوامل ژنتیکی در مقابل عوامل محیطی.

Hermaphrodite: هرمافرودیت

فردی که دارای گنادهای مردانه و زنانه است، اغلب همراه با اندام تناسلی خارجی مبهم است (این اصطلاح اکنون مورد استفاده قرار نمی‌گیرد، و عبارت اختلالات تکوین جنسی ترجیح داده می‌شود).

Heterochromatin: هتروکروماتین

نواحی‌ای از کروموزوم که از لحاظ ژنتیکی خنثی یا غیر فعال هستند.

Heterogeneity: هتروژنیتی

پدیده وجود بیش از یک علت واحد برای یک ماهیت واحد است. به هتروژنی ژنتیکی مراجعه کنید.

Heteromorphism: هترومورفیسم

پلی مورفیسم ساختاری ارثی یک کروموزوم.

Heteroplasmy: هتروپلاسمی

میتوکندری‌های یک فرد متشکل از بیش از یک جمعیت.

Heteropyknotic: هتروپیکنوتیک

مواد کروموزومی متراکم با رنگ‌آمیزی تیره (مانند کروموزوم X غیرفعال در زنان).

Heterozygote (=carrier): هتروزیگوت (ناقل)

فردی که دارای دو آلل مختلف در یک لکوس خاص در یک جفت کروموزوم همولوگ است.

Heterozygote advantage: برتری هتروزیگوت

افزایش سازش بیولوژیکی در هتروزیگوت‌های سالم در مقایسه با هموزیگوت‌های سالم مشاهده می‌شود (به عنوان مثال، صفت سلول داسی شکل و مقاومت در برابر عفونت توسط انگل مالاریا).

Heterozygous: هتروزیگوت

حالت داشتن آلل‌های مختلف در یک لکوس بر روی کروموزوم‌های همولوگ.

HGMD: پایگاه اطلاعات جهش ژنوم انسان

وب سایتی اختصاص داده شده به جمع آوری تمام جهش‌های ژن شناخته شده (منتشر شده) مسئول بیماری‌های توارثی انسان، که در کاردیف (Cardiff) نگهداری می‌شود.

HGVS: انجمن تنوع ژنوم انسانی

نامگذاری HGVS یک استاندارد بالینی برای گزارش انواع توالی DNA است.

High-resolution DNA mapping: نقشه برداری DNA با قدرت تفکیک بالا

نقشه برداری فیزیکی دقیق در سطح پلی مورفیسم‌های جایگاه محدودیت، توالی‌های نشانه بیان شده و غیره.

Histocompatibility: سازگاری بافتی

شباهت آنتی ژنی فرد دهنده و گیرنده در پیوند عضو.

Histone: هیستون

نوعی پروتئین غنی از لیزین و آرژنین که در ارتباط با DNA

در کروموزوم‌ها یافت می‌شود.

HIV: ویروس نقص ایمنی انسان

HLA: آنتی ژن لکوسیت انسانی

آنتی ژن‌های موجود در سطوح سلولی بافت‌های مختلف، از جمله لکوسیت‌ها.

HLA complex: کمپلکس HLA

ژن‌هایی بر روی کروموزوم ۶ که مسئول تعیین آنتی ژن‌های سطح سلولی بوده و در پیوند اعضا و تنظیم سیستم ایمنی مهم هستند.

Hogness box (=TATA box): جعبه Hogness / جعبه TATA

یک توالی محافظت شده، غیرکدکننده و به اصطلاح پروموتر حدود ۳۰ جفت باز در بالادست محل شروع رونویسی. همچنین به عنوان جعبه گلدبرگ هاگنس نیز شناخته می‌شود.

Holandric inheritance: وراثت هولاندریک

الگوی توارث ژن‌ها در کروموزوم Y که فقط مردان تحت تأثیر قرار می‌گیرند و این صفت باواسطه مردان مبتلا به پسران آنها انتقال می‌یابد، اما به هیچ یک از دختران آنها منتقل نمی‌شود.

Homeobox: هومئوباکس

قطعه‌ای تقریباً ۱۸۰ جفت باز که در ژن‌های همئوتیک مختلف حفظ شده‌اند.

Homeotic gene: ژن هومئوتیک

ژن‌هایی که در کنترل تکوین یک ناحیه یا بخشی از ارگانیسم تولید کننده پروتئین‌ها یا عواملی که بیان ژن را با اتصال به توالی‌های DNA خاص تنظیم می‌کنند، نقش دارند.

Homogeneously staining regions (HSRs): مناطق رنگ‌آمیزی شده یکنواخت

تکثیر توالی‌های DNA در سلول‌های تومور که می‌توانند به صورت نواحی اضافی یا گسترده کروموزومی با رنگ پذیری یکنواخت ظاهر شوند.

Homograft: هموگرافت

پیوند بین افراد یک گونه اما با ژنوتیپ‌های متفاوت.

Homologous chromosomes: کروموزوم‌های همولوگ

کروموزوم‌هایی که در طول میوز با هم جفت می‌شوند و دارای جایگاه‌های یکسانی می‌باشند.

Homologous recombination: نوترکیبی همولوگ

فرآیندی که به‌وسیله آن یک توالی DNA می‌تواند با یک توالی مشابه جایگزین گردد تا تأثیر تغییرات در توالی DNA در فرآیند جهش زایی هدایت شده جایگاه تعیین شود.

Homology: همولوژی

ژن‌ها یا توالی‌های DNA مربوط به جد مشترک.

Homoplasmy: هموپلاسمی

میتوکندری یک فرد متشکل از یک جمعیت واحد.

Homozygote: هموزیگوت

وجود دو آلل یکسان در یک لکوس خاص بر روی جفت کروموزوم‌های همولوگ.

Hormone nuclear receptors: گیرنده‌های هسته‌ای هورمون

گیرنده‌های درون سلولی که در کنترل رونویسی نقش دارند.

Housekeeping genes: ژن‌های خانه دار

ژن‌هایی که پروتئین‌های مشترک برای همه سلول‌ها را بیان می‌کنند (به عنوان مثال پروتئین‌های ریبوزومی، کروموزومی و اسکلت سلولی).

HPO:

هستی شناسی (ontology) فنوتیپ انسانی مجموعه‌ای استاندارد از اصطلاحات یا واژگان است که ناهنجاری‌های فنوتیپی را که در بدشکلی و بیماری‌های انسانی با آن مواجه می‌شوند، توصیف می‌کند.

HTF islands: جزایر HTF

خوشه‌های غیر متیله از دی نوکلئوتیدهای CpG در نزدیکی جایگاه‌های شروع رونویسی در انتهای '۵ بسیاری از ژن‌های یوکاریوتی یافت می‌شوند. این جزایر را می‌توان با برش با آنزیم محدود کننده Hpa II شناسایی کرد و قطعات کوچک DNA را ایجاد کرد.

Human Genome Project (HUGO): پروژه ژنوم انسانی

یک تلاش مشترک بین المللی بزرگ برای نقشه برداری و توالی یابی کل ژنوم انسان.

Human Variome Project (HVP): پروژه تنوع انسانی

یک ابتکار جهانی برای مطالعه و مستندسازی تنوع ژنومی انسان درمیان تمام گروه‌های جمعیتی که آزادانه و آشکارا به اشتراک گذاشته شود.

Humoral immunity: ایمنی هومورال

ایمنی که به‌دلیل آنتی بادی‌های در گردش خون و سایر مایعات بدن ایجاد می‌شود.

Huntingtin: هانتینگتین

محصول پروتئینی ژن بیماری هانتینگتون.

H Y antigen: آنتی ژن H Y

یک آنتی ژن سازگاری بافتی در ابتدا در موش شناسایی شد و گمان می‌رفت که جایگاه آن بر روی کروموزوم Y باشد.

Hydatidiform mole: مول هیداتی فرم

بارداری غیر طبیعی که از بافت‌های غیر طبیعی و ناهنجار تشکیل شده است. مول کامل فاقد جنین است، اما می‌تواند محتمل تغییرات بدخیمی شود و هر دو مجموعه کروموزوم را از پدر دریافت کند. یک مول جزئی دارای جنینی از نظر کروموزومی غیر طبیعی و تری پلوئیدی است.

Hydrops fetalis: هیدروپس فتالیس/ جنینی

همولیز منجر به کم خونی شدید جنین و تجمع سطوح غیرطبیعی مایع در قسمت‌های مختلف بدن جنین می‌شود. این بیماری می‌تواند هم دلایل ایمنی (ناسازگاری Rh) و هم علل غیر ایمنی (به عنوان مثال، شدیدترین شکل α تالاسمی و عفونت‌های مادرزادی) داشته باشد. بدون درمان، این بیماری منجر به مرگ جنین در رحم در اثر نارسایی قلبی می‌شود.

Hypervariable DNA length polymorphisms: پلی‌مورفیسم طولی DNA بسیار متغیر

انواع متفاوت تنوع در توالی DNA که بسیار چندشکل و پلی مورف هستند (مانند تکرارهای پشت سر هم با تعداد متغیر، مینی و ریزماهواره).

Hypervariable minisatellite DNA: DNA مینی ساتلایت بسیار متغیر

DNA بسیار پلی مورفیک متشکل از توالی‌های ۹ تا ۲۴ جفت بازی که اغلب در نزدیکی تلومرها قرار دارند.

Hypervariable region: ناحیه بسیار متغیر

نواحی کوچکی در نواحی متغیر زنجیره سبک و سنگین آنتی بادی‌ها وجود دارد که اکثریت تنوع در توالی آنتی بادی در آنها رخ می‌دهد.

Hypomorph: هیپومورف

جهش‌های فقدان عملکردی که منجر به کاهش فعالیت یا کاهش پایداری محصول ژن می‌شود.

ID:

ناتوانی ذهنی (یک اصطلاح ارجح به - MRعقب ماندگی ذهنی).

Identical twins: دوقلوهای همسان

به دوقلوهای تک تخمی (Monozygotic twins) مراجعه کنید.

Idiogram: ایدیوگرام

نمایش ایده آل و کاملی از یک موضوع (به عنوان مثال، یک ایدیوگرام یک کاریوتایپ).

Idiotype: ادیوتایپ

در ایمونولوژی، یک خصوصیت مشترک بین ایمونوگلوبولین یا مولکول‌های گیرنده سلول‌های T، با توجه به اختصاصیت اتصال به آنتی ژن، و در نتیجه ساختار ناحیه متغیر آنها.

IGV (Integrative Genomics Viewer):

برنامه IGV یک مرورگر ژنوم قدرتمند برای انجام آنالیز واریانت‌های پیچیده از صفحه نمایش ترازها و واریانت‌ها از چندین نمونه متعدد است.

Immunoglobulin: ایمونوگلوبولین

به آنتی بادی Antibody مراجعه کنید.

Immunoglobulin allotypes: آلوتایپ‌های ایمونوگلوبولین

واریانت‌های معین ژنتیکی از کلاس‌های مختلف آنتی بادی (به عنوان مثال، سیستم Gm مرتبط با زنجیره سنگین IgG.

Immunoglobulin superfamily: ابرخانواده ایمونوگلوبولین‌ها

خانواده‌های چند ژنی عمدتاً در پاسخ ایمنی نقش دارند و دارای همولوژی ساختاری و توالی DNA هستند.

Immunohistochemistry (IHC): ایمونوهیستوشیمی

تکنیک تشخیص آنتی ژن در یک بخشی از بافت با استفاده از آنتی بادی‌های خاص.

Immunological memory: حافظه ایمونولوژیکی

توانایی سیستم ایمنی برای 'به خاطر سپردن' مواجهه قبلی با یک آنتی ژن خارجی یا عوامل عفونی، که منجر به افزایش پاسخ ایمنی ثانویه در مواجهه مجدد می‌شود.

Imprinting: نقش‌گذاری

پدیده‌ای در یک ژن یا ناحیه‌ای از یک کروموزوم که بسته به منشاء والدی بیان متفاوتی را نشان می‌دهد.

Imputation: انتسابی/ تخصیص

در مطالعات ژنتیکی، مفهوم استنباط ژنوتیپ‌ها یا هاپلوتیپ‌ها برای جلوگیری از توال‌یابی کل ژنوم‌های فردی است.

Inborn error of metabolism (IEM): نقص مادرزادی متابولیسمی

یک نقص متابولیکی توارثی که منجر به تولید ناقص یا سنتز یک آنزیم غیر طبیعی می‌شود.

Incest: زنا با محارم

آمیزش بین خویشاوندان درجه یک.

Incestuous: در ارتباط با زنا با محارم

توصیف رابطه‌ای بین خویشاوندان درجه یک.

Incidence: میزان بروز و شیوع

میزان بروز موارد جدید؛ به عنوان مثال، ۲مورد از هر ۱۰۰۰ تولد، مبتلا به نقایص لوله عصبی می‌شوند.

Incompatibility: ناسازگاری

در صورتی اهداکننده و میزبان ناسازگار هستند که بعد از یک پیوند میزبان پیوند را رد کند.

Incomplete ascertainment: تشخیص ناقص/ ناکامل

اصطلاحی که در آنالیز تفکیک برای توصیف مطالعات خانوادگی و خویشاوندی استفاده می‌شود که در آن تشخیص به طور کامل امکان پذیر نیست.

Indels: حذف و درج‌های کوچک

جهش‌های درجی-حذفی، که درج و یا حذف نوکلئوتیدها با طول کمتر از ۱ کیلو باز در DNA ژنومی را شامل می‌شود.

Index case: مورد شاخص

به پروباند (Proband) مراجعه کنید.

Index map: نقشه شاخص

نقشه چارچوب (Framework map) را مشاهده کنید.

Indian hedgehog: هج‌هاگ هندی

یکی از سه همولوگ پستانداران از ژن‌های هج‌هاگ مرتبط با قطبیت سلولی.

Induced pluripotent stem cell (iPSC): سلول‌های بنیادی پرتوان القایی

شکلی از سلول‌های بنیادی پرتوان که می‌تواند به طور مستقیم از سلول‌های بالغ تولید شود.

Inducer: القاء کننده

مولکول کوچکی که با یک پروتئین تنظیم کننده تعامل می‌کند و موجب تحریک رونویسی ژن می‌شود.

Informative: آگاهی بخش/اطلاع دهنده

گوناگونی در سیستم مارکر که توسط آن می‌توان یک ژن یا بیماری توارثی را در یک خانواده ردیابی کرد.

Innate immunity: ایمنی ذاتی

شماری از سیستم‌های غیر اختصاصی دخیل در ایمنی که به تماس پیشین با عامل عفونی نیازی ندارند.

Insertion: درج

افزوده شدن ماده کروموزومی یا یک یا چند نوکلئوتید در داخل توالی DNA ژنوم.

Insertional mutagenesis: جهش زایی درجی

ایجاد جهش در جایگاه‌های خاص برای مشخص کردن آثار این تغییرات.

In situ hybridization: هیبریداسیون درجا

هیبریداسیون با پروب DNA که به طور مستقیم بر روی آماده سازی کروموزومی یا قطعات بافتی انجام می‌شود.

Insulin-dependent diabetes mellitus: دیابت شیرین وابسته به انسولین

دیابتی که نیازمند استفاده از انسولین است، و معمولاً در دوران نوجوانی برروز می‌کند و امروزه به عنوان دیابت نوع ۱ شناخته می‌شود.

INS VNTR:

اشاره به تعداد متغیر تکرارهای پشت سر هم در ژن انسولین دارد.

Interferon: اینترفرون

نوعی از پروتئین‌های پیام رسان سایتوکاینی که در پاسخ به حضور پاتوژن‌ها (به عنوان مثال، ویروس‌ها، باکتری‌ها و انگل‌ها و همچنین سلول‌های توموری) توسط سلول‌های میزبان آزاد می‌شوند.

Intermediate inheritance: وراثت حد واسط

به توارث هم غالب (Codominance) رجوع کنید.

Interphase: اینترفاز

مرحله بین دو تقسیم سلولی متوالی که طی آن همانندسازی DNA اتفاق می‌افتد.

Interphase cytogenetics: سیتوژنتیک اینترفاز

مطالعه کروموزوم‌ها در خلال اینترفاز، که معمولاً توسط FISH صورت می‌گیرد.

Intersex: بین جنسی

فردی با دستگاه تناسلی خارجی مبهم که تشخیص مرد و زن بودن آسان نمی‌باشد.

Interval cancer: سرطان فاصله‌ای/فواصل

بروز سرطان در فاصله بین روندهای غربالگری مکرر.

Intracellular signal transduction: انتقال پیام درون سلولی

به طور کلی به عنوان بخشی از پیام رسانی سلولی، فرآیندی که طی آن رویدادهای مولکولی روی سطح سلول باعث تغییراتی مانند بیان ژن هسته‌ای می‌شوند.

Intrachromosomal: داخل کروموزومی

معمولاً به وقایع تبدیل ژنی بین اعضای مختلف یک خانواده ژنی اشاره دارد که بر روی یک کروموزوم قرار دارند.

Intracytoplasmic sperm injection (ICSI): تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم

تکنیکی که در آن یک اسپرماتوسیت ثانویه یا اسپرماتوزوآ از بیضه برداشته می‌شود و برای بارور کردن تخمک به‌کار می‌رود.

Intrinsic malformation: بدشکلی داخلی

بدشکلی ناشی از یک ناهنجاری ذاتی در تکوین.

Intron (=intervening sequence): اینترون / توالی مداخله‌گر

ناحیه‌ای از DNA که بخشی از RNA پیش‌ساز/ اولیه را در حین رونویسی تولید می‌کند و پردازش می‌شود و در mRNA بالغ وجود ندارد و بنابراین در ساختار اولیه محصول ژن حضور ندارد.

Inv:

واریانت ژنتیکی زنجیره‌های سبک κ در ایمونوگلوبولین‌ها.

Inversion: واژگونی

نوعی ناهنجاری یا جهش کروموزومی که در آن بخشی از کروموزوم یا توالی DNA معکوس می‌شود.

Inversion loop: لوپ وارونگی

ساختاری که در میوز I توسط یک کروموزوم دارای واژگونی پاراسنتریک یا پری سنتریک تشکیل می‌شود.

In vitro: در شرایط آزمایشگاهی

به معنای واقعی کلمه در شیشه.

In vitro fertilization (IVF): لقاح آزمایشگاهی

تکنیک‌هایی برای نفوذ یک اسپرم به تخمک در شرایط آزمایشگاه.

In vivo:

در داخل بدن یا در سلول طبیعی موجود زنده.

Ionizing radiation: پرتوهای یونیزان

امواج الکترومغناطیس با طول موج بسیار کوتاه (اشعه X و پرتوهای γ) و ذرات پر انرژی (ذرات α، ذرات β و نوترون).

Ion channelopathy: کانالوپاتی یونی

یک ناهنجاری ژنتیکی از یک پروتئین غشایی سازنده کانال که به طور معمول به ایجاد پتانسیل غشاء در حالت استراحت کمک می‌کند.

Ion semiconductor sequencing: توالی‌یابی نیمه هادی یونی

روشی برای تعیین توالی DNA بر اساس تشخیص یون‌های هیدروژن آزاد شده در طی پلیمریزاسیون DNA.

Isochromosome: ایزوکروموزوم

نوعی ناهنجاری کروموزومی که در آن یکی از بازوهای یک کروموزوم خاص تکرار می‌شود زیرا سانترومر در طول تقسیم سلولی به صورت عرضی و نه طولی به طور طبیعی تقسیم می‌شود. بنابراین دو بازوی یک ایزوکروموزوم دارای طول مساوی هستند و دارای مجموعه‌ی یکسانی از ژن‌ها هستند.

Isolated: ایزوله

اصطلاحی که برای توصیف جمعیت یا گروهی از افراد که به دلایل جغرافیایی، فرهنگی یا مذهبی از سایر گروه‌های جمعیتی جدا مانده‌اند.

Isotype: ایزوتایپ

هر یک از پروتئین‌ها یا ژن‌های حاصل از یک خانواده ژنی خاص.

Isozymes: ایزوزیم‌ها

آنزیم‌هایی که در اشکال مولکولی متعددی وجود دارند و با

روش‌های بیوشیمیایی قابل تشخیص می‌باشند.

Joining (J) region: ناحیه اتصالی

توالی کوتاه و محافظت شـــده‌ای از نوکلئوتیدهای دخیل در وقایع نوترکیبی سوماتیک در تنوع آنتی بادی‌ها.

Joint probability: احتمال ترکیبی

حاصل ضرب احتمال ئیشین و شرطی برای دو رویداد.

Junk DNA: DNA ناخواسته/به درد نخور

یک اصطلاح ساده برای اشاره به مقدار زیادی (به تناسب) از DNA غیر کد کننده موجود در ژنوم.

Justice: برابری

یک اصل در اخلاق پزشـــکی برای توزیـــع عادلانه منابع مراقبت‌های بهداشتی و سلامتی.

Karyogram: کاریوگرام

فتومیکروگـــراف کروموزوم‌ها که به ترتیـــب اندازه نزولی مرتب و چیده شده‌اند.

Karyotype: کاریوتایپ

تعداد، اندازه و شکل کروموزوم‌های یک فرد. همچنین برای فتومیکروگراف کروموزوم‌های یک فرد که به صورت اســـتاندارد مرتب شده‌اند استفاده می‌شود.

Kb:

مخفف کیلوباز.

Killer lymphocytes: لنفوسیت‌های کشنده

به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک مراجعه کنید.

Kilobase: کیلوباز

۱۰۰۰ جفت باز (bp)

Km:

واریانت‌های ژنتیکی زنجیره سبک K ایمونوگلوبولین‌ها.

Knock out mutation: جهش ناک اوت/حذفی

از دست دادن کامل عملکرد یک ژن.

Lagging strand: رشته پیرو

یکی از دو رشته ایجاد شده در طی همانندسازی DNA که در جهت ۳ به ۵ از قطعات ســـنتز شده و در جهت ۵ به ۳ ساخته می‌شود که سپس به شکل یک رشته پیوسته توسط آنزیم DNA لیگاز به یکدیگر متصل می‌شوند.

Law of addition: قانون جمع

اگر دو یا چند رویداد مانع‌الجمع باشند، احتمال وقوع یکی یا دیگری برابر با مجموع احتمالات هر یک از آنهاست.

Law of independent assortment: قانـــون جور شـــدن مستقل

اعضای جفت‌های ژنی مختلف به طور مســـتقل از یکدیگر بین فرزندان تفکیک می‌شوند.

Law of multiplication: قانون ضرب

اگر دو یا چند رویداد یا پیامد مســـتقل باشند، احتمال اینکه اولی و دومی هر دو رخ دهند برابر اســـت با حاصلضرب احتمالات هر یک از آنها.

Law of segregation: قانون تفکیک

هر فرد دارای دو ژن برای یک صفت خاص اســـت که تنها یکی از آنها در هر زمان قابل انتقال است.

Law of uniformity: قانون همسانی

هنگامی کـــه دو هموزیگوت با آلل‌هـــای مختلف آمیزش داده می‌شـــوند، همه زاده‌ها در نســـل F1 یکسان و هتروزیگوت هستند (یعنی صفات با هم ترکیب نمی‌شوند و می‌توانند دوباره در نسل‌های بعدی ظاهر شوند).

Leading strand: رشته پیشرو

سنتز یکی از رشـــته‌های DNA در طی همانندسازیDNA در جهت ۵ به ۳ ســـاخته شده و به عنوان یک فرآیند پیوسته رخ می‌دهد.

Lethal mutation: جهش کشنده

جهشی که منجر به مرگ زودرس یک فرد یا ارگانیسم می‌شود.

Leucine zipper: زیپ لوسین

یک موتیف متصل شـــونده به DNA که بیان ژن را کنترل می‌کند.

Liability: استعداد

مفهوم مورد اســـتفاده در بیماری‌هایـــی که به صورت چند عاملی تعیین می‌شوند و همه عوامل ایجاد کننده احتمالی در نظر گرفته می‌شود.

Library: کتابخانه

مجموعه‌ای از قطعات DNA کلون شده مشتق از منبع DNA خاص (به عنوان مثال، یک کتابخانه cDNA از رونوشت‌های یک بافت خاص، یا کتابخانه ژنومی).

Ligase: لیگاز

آنزیمی که برای اتصال مولکول‌های DNA استفاده می‌شود.

Ligation: اتصال

تشکیل پیوندهای فسفودی استر برای پیوند دو مولکول اسید نوکلئیک.

Limbal stem cell (LSC): سلول‌های بنیادی قرنیه

یک سلول بنیادی واقع در لایه اپیتلیال پایه در قرنیه.

Linkage: پیوستگی

دو لکوس نزدیک به هم برروی یک کروموزوم، که آلل‌های موجود در این دو لکوس معمولاً در طی تشکیل گامت در میوز با هم منتقل می‌شوند.

Linkage disequilibrium: عدم تعادل پیوستگی

انتقال دو یا چند آلل در جایگاه‌های نزدیک به هم بیشتر ار حد انتظار.

Linkage phase: فاز پیوستگی

آرایش آلل‌ها که با هم در طی نسل‌ها انتقال می‌یابند.

Liposomes: لیپوزوم‌ها

ساختارهای شبه سلولی که به طور مصنوعی آماده شده است که در آن یک یا چند لایه بیومولکولی از فسفولیپیدها، یک یا چند بخش آلی را در بر می‌گیرد که می‌تواند شامل پروتئین باشد.

Localization sequence: سیگنال هدایت کننده

توالی‌های اسید آمینه کوتاه اختصاصی در پروتئین‌های تازه سنتز شده که منجر به انتقال آنها به مکان‌های سلولی خاص مانند هسته یا ترشح آنها می‌شود.

Location score: امتیاز موقعیت مکانی

نمایش نموداری از نسبت‌های احتمال که در آنالیز پیوستگی چند نقطه‌ای استفاده می‌شود .

Locus: لکوس

محل یک ژن در کروموزوم

Locus control region (LCR): منطقه کنترل کننده جایگاه ژنی

(LCR) ناحیه‌ای در نزدیکی ژن‌های گلوبینی شبه بتا که در تنظیم زمان شروع بیان و اختصاصیت بافتی بیان آن‌ها در طول تکوین نقش دارند.

Locus heterogeneity: هتروژنی لکوسی

پدیده‌ای که در آن یک اختلال به علت جهش در بیش از یک ژن یا مکان ایجاد می‌شود.

LOD score: LOD امتیاز

لگاریتم شانس: مقادیر ریاضی احتمال نسبی به هم پیوستگی دو جایگاه

Long interspersed nuclear elements (LINEs): عناصر هسته‌ای پراکنده طولانی (LINEs) 50000

تا ۱۰۰۰۰۰ کپی از یک توالی DNA با طول تقریباً ۶۰۰۰ جفت باز که تقریباً هر ۵۰ کیلو باز یک بار رخ می‌دهد و کدکننده یک نسخه بردار معکوس است.

Long terminal repeat (LTR): تکرار طویل انتهایی (LTR)

یکی از دو بخش طولانی DNA دو رشته‌ای که توسط ترانس کریپتاز معکوس از RNA یک رتروویروس دخیل در تنظیم بیان ویروسی سنتز شده است.

Loss of constitutional heterozygosity (LOCH): فقدان هتروزیگوسیتی ساختاری (LOCH)

از دست دادن یک آلل به ارث رسیده از والدین؛ اغلب به عنوان ‹ضربه دوم› در تومورزایی دیده می‌شود.

Loss of function mutation: جهش از دست رفتن عملکرد

کاهش یا عدم فعالیت یک ژن، که اغلب منجر به ویژگی‌های فنوتیپی یک اختلال می‌شود.

Loss of heterozygosity (LOH): از دست دادن هتروزیگوسیتی (LOH)

یک رویداد کروموزومی که منجر به از دست دادن یک نسخه از یک ژن و ناحیه کروموزومی اطراف آن می‌شود.

Loss of imprinting (LOI): فقدان نشان گذاری (LOI)

در اپی ژنتیک، حذف متیلاسیون DNA، امکان بیان ژن را فراهم می‌کند.

Low copy repeats (LCRs): تکرارهای با تعداد کپی کم

(LCR) توالی‌های همولوگ DNA (بیش از ۹۵ درصد شباهت توالی) که در سراسر ژنوم پراکنده شده و ژنوم را مستعد به نوترکیبی نابرابر می‌کند.

Low resolution mapping: نقشه برداری با حد تفکیک پایین

به قسمت نقشه کروموزومی مراجعه کنید.

Lymphokines: لنفوکاین‌ها

گلیکوپروتئین‌هایی که از لنفوسیت‌های T پس از تماس با یک آنتی ژن آزاد می‌شوند که روی سلول‌های دیگر سیستم

ایمنی میزبان اثر می‌گذارد.

Lyonization: لیونیزاسیون

فرآیند غیرفعال سازی یکی از کروموزوم‌های X در زنان، که در ابتدا توسط ژنتیک دان ماری لیون پیشنهاد شده است.

Lysosome: لیزوزوم

اندامک متصل به غشای داخل سلولی که با هضم مواد نامطلوب به عنوان یک سیستم دفع زباله عمل می‌کند.

Major histocompatibility complex (MHC): کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC)

یک لکوس چند ژنی که کد کننده آنتی ژن‌های سازگاری بافتی می‌باشد، و شامل پاسخ‌های ایمنی می‌شود و در پیوند عضو مهم است.

Malformation: بدشکلی

نقص ساختاری اولیه در یک عضو یا بخشی از یک اندام که ناشی از یک ناهنجاری ارثی تکوینی است.

Manifesting heterozygote, or carrier: هتروزیگوت تظاهرکننده یا حامل.

پدیده‌ای دریک زن حامل برای یک اختلال وابسته به جنس علائم را بروز می‌دهد (به عنوان مثال ضعف عضلانی در یک ناقل دیستروفی عضلانی دوشن) X به علت غیرفعال‌سازی غیر تصادفی کروموزوم

Map unit: واحد نقشه

بخش سانتی مورگان را مشاهده کنید.

Marker: مارکر

یک اصطلاح ساده می‌باشد که برای یک گروه خونی، پلی‌مورفیسم بیوشیمیایی یا DNA استفاده می‌شود که اگر نشان داده شود با یک بیماری پیوستگی دارد، می‌تواند برای تشخیص پیش از علائم، تعیین وضعیت حامل بودن و تشخیص پیش از تولد به کار برده شود.

Marker chromosome: کروموزوم مارکر

یک کروموزوم کوچک، اضافی با ساختاری غیرطبیعی

Massively parallel sequencing

توالی‌یابی DNA از سنتز با ظرفیت بالا بر اساس مونتاژ چند قطعه که باهم همپوشانی دارند، با استفاده DNA بر خلاف تفکیک محصولات پایان زنجیره

Maternal (matrilineal) inheritance: توارث مادری

انتقال یک ناهنجاری از طریق مادر

Maximum likelihood method

روش حداکثر احتمال: محاسبه امتیاز LOD برای مقادیر مختلف کسر نوترکیبی تتا به منظور بهترین تخمین کسر نوترکیبی.

Meiosis: میوز

نوعی تقسیک سلولی که در تولید گامت اتفاق می‌افتد و طی آن تعداد کروموزوم‌های سوماتیک نصف می‌شود و در نتیجه گامتهای هاپلوئید ایجاد می‌کند.

Meiotic drive: رانش میوزی

انتقال ترجیحی یکی از جفت آلل در طی میوز

Membrane attack complex (MAC): کمپلکس حمله به غشا

ساختاری که بر روی سطح سلول‌های باکتریایی بیماری زا و در در نتیجه فعال شدن مسیرهای ایمنی میزبان ایجاد می‌شود.

Mendelian inheritance: توارث مندلی

توارثی که از قوانین مندل مانند تفکیک آلل‌ها و جورشدن مستقل پیروی می‌کند.

Mesoderm: مزودرم

یکی از سه لایه سلولی در جنین اولیه؛ که از این لایه عضلات، قوس‌های حلقی، بافت همبند، استخوان و غضروف، اندوتلیوم عروق خونی و کلیه‌ها ایجاد می‌شوند.

Messenger RNA (mRNA): RNA (mRNA): پیک

یک مولکول تک رشته‌ای مکمل یکی از تک رشته‌های DNAدورشته‌ای که در حین رونویسی سنتز می‌شود و اطلاعات ژنتیکی موجود در DNA را برای سنتز پروتئین به ریبوزوم انتقال می‌دهد.

Metabolic disorder: اختلالات متابولیسمی

یک ناهنجاری ارثی که شامل یک نقص بیوشیمیایی است (یعنی یک خطای متابولیسمی وراثتی)

Metabolomics: متابولیک

علم مطالعه فرآیندهای مربوط به متابولیت‌های شیمیایی

Metacentric: متاسانتریک

اصطلاحی که برای توصیف کروموزوم‌هایی استفاده می‌شود که در آنها سانترومر مرکزی است و طول هر دو بازو تقریبا برابر است.

Metaphase: متافاز

مرحله‌ای از تقسیم سلولی که در آن کروموزوم‌ها روی صفحه استوایی قرار می‌گیرند و غشای هسته ناپدید می‌شود.

Metaphase spreads: گسترش متافازی

آماده‌سازی کروموزوم‌های موجود در مرحله متافاز میتوز که در این مرحله حداکثر فشردگی را دارند.

Methylation: متیلاسیون

اثر شیمیایی خاصی برروی DNA که در طی گامتوژنز رخ می‌دهد (این حالت در بخش کوچکی از ژنوم اعمال می‌شود).

Microarray comparative genomic hybridization (microarray CGH): (CGH: ریزآرایه)

هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای ریزآرایه همچنین به عنوان ریزآرایه کروموزوم (CMA) یا آرایه CGH که بر اساس two-dimensional platingبر روی یک چیپ که از هزاران توالی کوتاه DNA تشکیل شده است.

Microdeletion: ریز حذف

حذف کروموزومی کوچک قابل تشخیص با آنالیزکروموزومی پرومتافاز با حد تفکیک بالایا FISH

Microdeletion syndrome: سندرم‌های ریز حذفی

الگوی ناهنجاری‌هایی که ناشی از ریزحذف کروموزوم هستند.

Microsatellite DNA: DNA میکروستلایت

تنوع چند شکلی در توالی‌هایDNA، که ناشی از تعداد متغیری از تکرارهای پشت سر هم دی نوکلئوتیدی CA، دی نوکلئوتیدی و تترانوکلئوتیدی می‌باشند.

Microsatellite instability (MSI): ناپایداری میکروستلایتی (MSI)

تغییر اندازه مارکرهای پلی مورفیسمی میکروستلایتی در مقایسه با مارکرهای اصلی که نشان دهنده سیستم ترمیم جفت باز ناجور در سندرم لینچ می‌باشد.

Microtubules: میکروتوبول ها

لوله‌های استوانه‌ای بلند متشکل از دسته‌هایی از رشته‌های کوچک می‌باشد و بخش مهمی از اسکلت سلولی هستند.

Minichromosomes: مینی کروموزوم‌ها

کروموزوم‌های ساخته شده مصنوعی حاوی عناصر سانترومری و تلومری که تکثیر خارجی را به DNA صورت مستقل امکان‌پذیر می‌کند.

Minidystrophin: مینی دیستروفین

یک ژن دیستروفین اصلاح شده که در آن مقدار زیادی از ژن حذف شده است، اما هنوز عملکرد نسبتاً طبیعی دارد.

Minigene: مینی ژن

ساختاری از یک ژن با اکثرتوالی‌هایی که حذف شده اند ولی همچنان عملکردی دارد (به عنوان مثال یک مینی ژن دیستروفین)

Minisatellite: مینی ستلایت

تنوع پلی مورفیسمی در توالی‌های DNA ناشی از تعداد متغیری از تکرارهای پشت سرهم از یک توالی DNA کوتاه.

Mismatch repair: سیستم تعمیر جفت باز ناجور

یک سیستم مولکولی برای تشخیص و ترمیم درج‌ها و حذف‌های اشتباهی که ممکن است در طول همانند سازی DNA به منظورترمیم برخی از اشکال آسیب DNA ایجاد شود.

Mismatch repair genes: ژن‌های تعمیر جفت باز ناجور

این ژن‌ها زمانیکه جهش میابند موجب نقص در سیستم ترمیم DNA می‌شوند به طور نمونه به سندرم لینچ مرتبط هستند.

Missense mutation: جهش بدمعنی

یک جهش نقطه‌ای که منجر به تغییر در کدون تعیین کننده یک اسید آمینه می‌شود.

Missing heritability: عدم وراثت پذیری

اصطلاحی به این مفهوم اطلاق می‌شود که گونه‌های ژنتیکی منفرد نمی توانند بسیاری از توارث‌پذیری بیماری‌ها، رفتارها و فنوتیپ‌های مختلف را توضیح دهند.

Mitochondria: میتوکندری

ساختارهای کوچک واقع در سیتوپلاسم که مرتبط به تنفس سلولی می‌باشند.

Mitochondrial DNA (mtDNA): DNA میتوکندریایی (mtDNA)

میتوکندری‌ها دارای ماده ژنتیکی خود هستند که آنزیم‌های دخیل در واکنش‌های تولید کننده انرژی را کد می‌کند، جهش در آنها در ارتباط با بیماری‌های خاصی در انسان می‌باشد.

Mitochondrial inheritance: وراثت میتوکندریایی

انتقال یک صفت میتوکندریایی منحصراً از طریق خویشاوندان مادری رخ می‌دهد.

Mitosis: میتوز

نوع تقسیم سلولی که در همانندسازی سلول‌های سوماتیکی رخ می‌دهد.

Mixoploidy: میکسوپلوئیدی

وجود رده‌های سلولی با ساختار ژنتیکی متفاوت در یک فرد.

Modifier gene: ژن اصلاح کننده

تنوع فنوتیپی ناشی از برهمکنش با ژن‌های دیگر.

Molecular genetics: ژنتیک مولکولی

علمی که ساختار و عملکرد ژن ها، بیماری‌ها و وراثت بیولوژیکی را در سطح مولکولی مطالعه می‌کند.

Monogenic: تک ژنی

به یک بیماری یا ویژگی تعیین شده ژنتیکی اشاره دارد که توسط یک واریانت DNA در یک ژن منفرد (مندلیان) ایجاد می‌شود.

Monosomy: منوزومی

از دست دادن یک عضو از یک جفت کروموزوم همولوگ به طوری که یک کروموزوم کمتر از تعداد دیپلوئید کروموزوم‌ها (2N-1) باشد.

Monozygotic twins (=identical): دوقلوهای تک زیگوتی (=همسان)

نوعی از دوقلوهایی که از یک تخمک لقاح یافته منفرد به دست می‌آیند.

Morphogen: مورفوژن

یک ماده شیمیایی یا ماده‌ای که فرآیند رشد را تعیین می‌کند.

Morpholino: مورفولینو

یک مولکول الیگومر (الیگو) که برای اصلاح بیان ژن استفاده می‌شود، که عمدتاً در تحقیقات برای از بین بردن عملکرد ژن استفاده می‌شود.

Morphogenesis: مورفوژنز

تکامل و تکوین ساختار و شکل.

Morula: مورولا

مرحله ۱۲ تا ۱۶ سلولی جنین اولیه در ۳ روز پس از لقاح.

Mosaicism: موزائیسم

به وجود دو یا چند رده سلولی در یک فرد یا بافت، (چه در سطح کروموزومی یا ژنی) گفته می‌شود.

mRNA splicing: پیرایش mRNA

برداشتن توالی‌های غیرکدکننده مداخله‌گر یا اینترون‌ها در mRNAاولیه که درنتیجه اگزون‌های ناپیوسته به هم متصل می‌شوند و یک mRNA بالغ کوتاه‌تر را قبل از انتقال آن به ریبوزوم‌های سیتوپلاسم برای ترجمه تشکیل دهند.

Multifactorial: چند عاملی

در ژنتیک، به عاملی که موجب بیماری می‌شود وتک ژنی نیست اما ممکن است ناشی از چندین واریانت ژنتیکی ± تأثیرات عوامل محیطی باشد.

Multifactorial inheritance: توراث چند عاملی

توراثی که توسط بسیاری از ژن‌ها با اثرات افزایشی اندک (چند ژنی) و اثرات محیطی ایجاد می‌شود.

Multigene families: خانواده‌های چند ژنی

ژن‌هایی با شباهت عملکردی و/یا توالی را گویند.

Multiple alleles: آلل‌های چندگانه

وجود بیش از دو آلل در یک لکوس خاص در یک جمعیت.

Multiple displacement amplification: واکنش تکثیر با جایگزینی‌های متعدد

یک تکنیک تکثیر DNA مبتنی بر غیر PCR است که می‌تواند به سرعت مقادیر بسیار کمی از DNA را تکثیر کند و محصولاتی با اندازه بزرگتر از PCR معمولی تولید کند.

Multiple myeloma: میلومای چندگانه

یک سرطان سلول‌های B تولید کننده آنتی بادی که منجر به تولید یک گونه منفرد از یک آنتی بادی در مقادیر زیاد می‌شود.

Multipoint linkage analysis: آنالیز پیوستگی چند نقطه‌ای

آنالیز تفکیک آلل‌ها در تعدادی از جایگاه‌های نزدیک به هم.

Mutable: جهش‌پذیر

تشعشعات یونیزه کننده طبیعی یا مصنوعی، عامل شیمیایی یا عامل فیزیکی که می‌تواند باعث ایجاد تغییرات در DNA شود.

Mutant: جهش یافته

ژنی که دچار تغییر یا جهش شده است.

Mutation: جهش

تغییر در ماده ژنتیکی، که در یک ژن یا در تعداد یا ساختار کروموزوم‌ها رخ می‌دهد. جهشی که در کروموزوم‌ها رخ می‌دهد توارثی می‌باشد. جهشی که در سلول‌های سوماتیک ایجاد می‌شود ارثی نیست.

Mutation rate: نرخ جهش

تعداد جهش‌هایی که در هر لکوس (جایگاه ژنی) خاص، در هر گامت و در هر نسل رخ می‌دهد.

Mutational heterogeneity: هتروژنی موتاسیونی

وقوع بیش از یک جهش در یک بیماری تک ژنی خاص

Mutational signature: اثر جهشی

در ژنتیک سرطان، الگوی منحصربه‌فردی از جهش‌ها در سلول‌های سوماتیک دیده می‌شود که در نتیجه فرآیندهای جهشی مختلف در روند توسعه سرطان رخ می‌دهد.

Mutator genes: ژن‌های جهش‌زا

ژن‌های معادل ژن‌هایی که در مخمـــر کدکننده آنزیم‌های تصحیح کننده DNA می‌باشـــند و در انســـان موجب سندرم لینچ می‌شود.

Natural killer (NK) cells: سلول‌های کشنده طبیعی

لنفوســـیت‌های دانه‌دار بزرگ با گیرنده‌های متصل شونده به کربوهیدرات در سطح سلولی.

خـــود که گلیکوپروتئین‌های بـــا وزن مولکولی بالا را که در سطح سلولی ســـلول آلوده وجود دارند، را تشخیص می‌دهند، که در نتیجه ویروس عملکردهای تکثیر سلولی را به عهده می‌گیرد.

NDD: اختلال رشد عصبی

Neural crest: ستیغ عصبی

گروه ناپایداری ازســـلول‌های در حال تکوین در مهره داران که از اکتودرم جنینی منشـــا می‌گیرد و در نهایت ملانوســـیت‌ها، غضروف و استخوان‌های ناحیه جمجمه، عضلات صاف و برخی سلول‌های عصبی را ایجاد می‌کنند.

Neurocristopathy: نوروکریستوپاتی

پاتولوژی مشتق شده از نقص در سلول‌ها و بافت‌های مشتق شده از تاج عصبی را گویند.

Neutral gene: ژن خنثی

ژنی که به نظر می‌رسد هیچ تاثیر آشکاری بر احتمال توانایی فرد برای زنده ماندن ندارد.

Neutropenias: نوتروپنی

هر بیماری با تعداد غیر طبیعی کم از گلبول‌های سفید خون را گویند.

New mutation: جهش جدید

وقوع تغییر در یک ژن که به عنوان یک رویداد جدید ایجاد می‌شود. همچنین به عنوان جهشdenovo نیز شناخته می‌شود.

Next generation sequencing (NGS): توالی‌یابـــی نســـل آینده

فناوری‌های توالی یابی DNA با توان عملیاتی بالا که آنالیز سریع کل ژنوم یا کل اگزوم را تسهیل می‌کند.

Nonconservative substitution: جایگزینی غیر حفاظتی

جهشـــی که یک اســـید آمینه‌ای را کد می‌کنـــد که از نظر شیمیایی متفاوت است (مثلاً بار متفاوتی دارد) و منجر به پروتئینی با ساختار متفاوت می‌شود.

Nondisjunction: عدم تفکیک

عـــدم جدایی دو عضو از یک جفـــت کروموزوم همولوگ در طول تقسیم سلولی به طوری که هر دو به یک سلول دختر منتقل می‌شود.

Non identical twins: دوقلوهای غیر همسان

به دوقلوهای دو تخمکی رجوع کنید.

Noninvasive prenatal diagnosis (NIPD): تشـــخیص غیرتهاجمی پیش از تولد (NIPD)

تکنیک آنالیز DNA آزادشـــده از ســـلول جنینی در گردش خون مادر برای تشـــخیص بیماری جنین در حالی که از خطرات روش‌های تهاجمی (آمنیوسنتز، نمونه برداری از پرزهای کوریونی) جلوگیری می‌کند.

Noninvasive prenatal testing (NIPT): تست غیر تهاجمی پیش از تولد (NIPT)

آنالیز DNA آزاد شـــده از سلول جنینی در گردش خون مادر به عنوان یک آزمایـــش غربالگری بـــرای تریزومی‌های رایج و جنسیت جنین استفاده می‌شود.

Nonmaleficence: اصل عدم آسیب رسانی

اصلی در اخلاق پزشـــکی می‌باشـــد که ابتدا به بیمار آسیب نرسد (Primumnon nocere).

Nonmaternity: عدم رابطه مادر فرزندی

فردی که برخلاف آنطور که گفته می‌شـــود یا تصور می‌شود مادر بیولوژیکی کودک نیست.

Nonpaternity: عدم رابطه پدر فرزندی

فردی که برخلاف آنطور که گفته می‌شـــود یا تصور می‌شود پدر بیولوژیکی کودک نیست.

Nonpenetrance: عدم نفـــوذ بروز یک فرد هتروزیگوت برای یک ژن اتوزومال غالب اما هیچ نشانه‌ای از آن را نشان نمی‌دهد

Nonrandom mating: آمیزش غیرتصادفی

آمیزش جورشده (Assortative)رجوع کنید.

Nonsense mediated decay (NMD): تخریب با واســـطه جهش بی معنی

مســـیری در یوکاریوت‌ها می‌باشـــد که عملکرد آن موجب کاهش خطا در بیان ژن می‌شـــود و با محدود کردن رونویســـی mRNA منجر به کدون خاتمه زودهنگام می‌شود.

Nonsense mutation: جهش بی معنی

جهشـــی که منجر به یکی از کدون‌های پایانی می‌شود و در نتیجه منجر به خاتمه زودهنگام ترجمه پروتئین می‌شود.

Nonsynonymous mutation: جهش نامترادف

جهشی که منجر به تغییر در پلی پپتید کدشده می‌شود.

Normal allele: آلل طبیعی
نسخه فاقد جهش یک ژن یا توالی مورد توافق A DN.

Northern blotting: نورترن بلات
تفکیک الکتروفوزی mRNA و سپس انتقال آن به یک فیلتر و تعیین موقعیت با یک پروب نشاندار رادیواکتیو

Nuchal translucency: عدم شفافیت گردنی
به ارزیابی مقدار مایع جمع شده در پشت گردن جنین گویند، که معمولاً از طریق یک سونوگرافی در اواخر سه ماهه اول بارداری انجام می‌شود.

Nuclear envelope: غشای هسته
غشای اطراف هسته که آن را از سیتوپلاسم جدا می‌کند.

Nuclear pores: منافذ هسته‌ای
شکاف‌هایی در غشای هسته که به مواد اجازه می‌دهد از هسته به سیتوپلاسم و بالعکس عبور کنند.

Nucleolus: هستک
ساختاری درون هسته که حاوی سطوح بالایی از RNA است.

Nucleosome: نوکلئوزوم
زیرواحد DNA هیستون یک کروموزوم.

Nucleotide: نوکلئوتید
اسید نوکلئیک از نوکلئوتیدهای زیادی تشکیل شده است که هر یک از یک باز نیتروژن دار، یک قندپنتوز و یک گروه فسفات تشکیل شده است.

Nucleotide excision repair: ترمیم برش نوکلئوتیدی
یکی از سه مسیر ترمیم برش برای ترمیم DNA تک رشته‌ای، به ویژه برای آسیب‌های ناشی از نور ماورای بنفش می‌باشد.

Nucleus: هسته
ساختاری در داخل سلول که حاوی کروموزوم‌ها و هستک است.

Null allele: به آمورف مراجعه کنید.

Nullisomy: نولی زومی
از دست دادن هر دو عضو یک جفت کروموزوم همولوگ.

Obligate carrier: حامل اجباری
فردی که بر اساس تجزیه و تحلیل شجره نامه، باید دارای یک نوع ژن خاص باشد. (به عنوان مثال والدین کودک مبتلا به اختلال اتوزومال مغلوب)

Odds ratio (OR): نسبت احتمالات
روشی آماری برای تعیین میزان همراهی یک ویژگی یا مشخصه؛ OR از ۱ به معنی احتمال برابر گرفته شده است.

Oligogene: الیگوژنیک
تعداد نسبتا کمی از ژن‌هایی که منجر به ایجاد فنوتیپ بیماری می‌شود.

Oligogenic: الیگوژنیک
مربوط به علیت توسط تعداد کمی از واریانت‌های ژنی.

Oligonucleotide: الیگونوکلئوتید
زنجیره‌ای از تقریبا چند نوکلئوتید.

Oncogene: انکوژن
ژنی که بر رشد یا تکوین سلولی تأثیر می‌گذارد و می‌تواند باعث سرطان شود.

Oncogenic: سرطان‌زا
در واقع علت سرطان است.

One gene–one enzyme (or protein): خود بر: یک ژن – یک آنزیم (یا پروتئین)
به این مفهوم که هر ژن طرح اولیه یک آنزیم است، که به نوبه یک مرحله خاص در مسیر متابولیکی تأثیر می‌گذارد – که اکنون مشخص شده که این مورد یک ساده انگاری واضح است.

Opsonization: اپسونیزاسیون
آماده‌سازی، یک عامل عفونی برای ایجاد یک پاسخ ایمنی

Origins of replication: مبدا همانندسازی
نقاطی که در آن‌ها همانندسازی DNA شروع می‌شود.

Orthologous: ارتولوگ
ژن‌ها یا توالی‌های حفظ شده بین گونه‌ها

Ova: تخمک‌ها
گامت‌های ماده هاپلوئید بالغ

Oz: اوز
گروه واریانت ژنتیکی ایمونوگلوبولین‌های زنجیره سبک λ

P1 derived artificial chromosomes (PACs): کروموزوم‌های مصنوعی مشتق شده از P1(PACs)
ترکیبی از P1 و فاکتور F به منظور حمل قطعات DNA بیش از ۱۵۰ کیلو باز

Pachytene quadrivalent: چهارظرفیتی پاکی تن
ترتیبی که توسط دو جفت کروموزوم درگیر در یک جابجایی متقابل در هنگام تفکیک در میوز I تشکیل می‌شود.

Packaging cell line: رده سلولی بسته‌بندی کننده

یک رده سلولی که با یک رتروویروس آلوده شده است که در آن پروویروس از نظر ژنتیکی طوری مهندسی شده است که توالی بسته‌بندی DNA پروویروسی لازم برای تولید ویروس‌های عفونی را نداشته باشد.

Packaging sequence: توالی بسته‌بندی کننده

توالی DNA پروویروس مرتبط به DNA یک رتروویروس، که برای بسته‌بندی RNA رتروویروسی به یک ویروس عفونی لازم است.

Pain: رنگ آمیزی

استفاده از پروب‌های نشاندار شده با فلورسنت که از یک کروموزوم یا از یک ناحیه مشتق شده‌اند، به منظورهیبریدسازی کروموزوم موجود در یک گسترش متافازی.

Pair rule mutant: جهش یافته Pair rule

ژن‌های تکوینی شناسایی شده در مگس سرکه که باعث حذف‌های الگو دهی در بخش‌های متناوب می‌شوند.

Panmixis: پان میکسی

جفت گیری تصادفی را مشاهده کنید

Paracentric inversion: وارونگی پاراسنتریک

وارونگی کروموزومی که در آن سانترومر درگیر نمی‌شود.

Paralogous: پارالوگ

شباهت نزدیک ژن‌ها از خوشه‌های مختلف (به عنوان مثال، HOXA13 و HOXD13)

Paraprotein: پاراپروتئین

یک قطعه غیرطبیعی ایمونوگلوبولین Ig یا زنجیره سبک (Ig) که در اثر تکثیر نابجای مونوکلونال سلول‌های پلاسما تولید می‌شود.

Parthenogenesis: بکرزایی

تشکیل یک ارگانیسم از یک تخمک لقاح نیافته.

Partial sex linkage: پیوستگی جنسی ناقص

اصطلاحی که برای توصیف ژن‌های روی بخش همولوگ یا شبه اتوزومی کروموزوم‌های X و Yبه کار می‌رود.

Pathogenic variant: واریانت بیماری‌زا

به قسمت جهش مراجعه کنید.

Penetrance: نفوذپذیری

نسبت هتروزیگوت‌ها برای یک ژن غالب که یک صفت را بیان می‌کنند، حتی اگر خفیف باشد.

Peptide: پپتید

یک اسید آمینه، بخشی از یک پروتئین

Pericentric inversion: واژگونی پری سنتریک

یک واژگونی کروموزومی که شامل سانترومر است.

Peroxisome: پراکسی زوم

یک اندامک درون سلولی که تقریباً در تمام یوکاریوت‌ها یافت می‌شود و در کاتابولیسم اسیدهای چرب با زنجیره بسیار طولانی و سایر مواد شیمیایی دخیل است.

Permissible dose: دز مجاز

یک حد مجاز اختیاری که احتمالاً بسیار کمتر از آن دزی است که می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر فراوانی جهش‌های مضر در جمعیت داشته باشد.

Phase: فاژ

مخفف باکتریوفاژ

Pharmacogenetics: فارماکوژنتیک

مطالعه تفاوت ژنتیکی ارثی، در متابولیسم داروها که می‌توانند در پاسخ‌های دارویی افراد تاثیر بگذارند.

Pharmacogenomics: فارماکوژنومیک

مشابه فارماکوژنتیک: مطالعه نقش ژنوم در پاسخگویی به دارو و تفاوت بین افراد.

Pharmacokinetics: فارماکوکینتیک

مشابه فارماکودینامیک: مطالعه سرنوشت داروها و موادی که به یک موجود زنده تجویز می‌شود.

Phase: فاز

رابطه دو یا چند آلل (مارکر DNA) در دو جایگاه ژنتیکی پیوسته. اگر آلل‌ها روی یک کروموزوم فیزیکی قرار گرفته باشند، آن‌ها در یک فاز یا جفت شده هستند.

Phenocopy: فنوکپی

بیماری که در اثر عوامل محیطی ایجاد می‌شود اما شبیه حالتی می‌باشد که علت آن ژنتیکی است.

Phenol enhanced reassociation technique (pERT): روش تشدید اتصال مجدد با واسطه فنل

استفاده از فنل شیمیایی برای تسهیل هیبریداسیون مجدد منابع کمی متفاوت از DNA دو رشته‌ای برای جداسازی توالی‌هایی که در هر گونه وجود ندارد.

Phenotype: فنوتیپ ظاهر

(فیزیکی، بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی) یک فرد که از تعامل محیط و ژنوتیپ حاصل می‌شود.

Philadelphia chromosome (Ph1): کروموزوم فیلادلفیا
شکل کوتاه شده کروموزوم ۲۲ که از جابجایی ناشی می‌شود و حاوی ژن ادغامی BCR-ABL1 می‌باشد که در لوسمی میلوئید مزمن مشاهده می‌شود.

type PI: نوع PI
اختصاری برای ‹مهار کننده پروتئاز› است که مرتبط به نقص آلفا ۱ آنتی تریپسین می‌باشد.

Plasmid: پلاسمید
یک DNA دو رشته‌ای کوچک و حلقوی که قادر به تکثیر مستقل در یک باکتری می‌باشد.

Pleiotropy: اثرات متعدد یک ژن

Plexiform: پلکسی فرم
مرتبط یا شبیه به یک شبکه که اغلب در رابطه با یک نوروفیبرومای بزرگ و/ یا عمیق می‌باشد.

Point mutation: جهش نقطه‌ای
جایگزینی، درج یا حذف یک باز نوکلئوتیدی در DNA. جهش «به مفهوم» بیماری زا است و معمولا در ناحیه کدکننده یک ژن رخ می‌دهد.

Polar body: اجسام قطبی
سلول دختری گامت حاصل از تقسیم در در میوز I و II که به گامت بالغ تبدیل نمی‌شود.

Polarity: قطبیت
در بیوشیمی، به مولکول‌هایی اطلاق می‌شود که تفکیک بارهای الکتریکی مثبت و منفی را در ساختار خود نشان می‌دهند. در زیست‌شناسی تکوینی، به ایجاد یک محور در ساختارهای اولیه اشاره دارد.

Polyadenylation signal mutation: جهش سیگنال پلی آدنیلاسیون
جهشی که بر یک توالی پلی(A) که عملکرد سیگنالینگ دارد، تأثیر می‌گذارد.

Poly (A) tail: دم پلی A
دنباله‌ای از ۲۰ تا ۲۰۰ باقی مانده اسید آدنیلیک که به انتهای ۳' اکثر mRNA های یوکاریوتی اضافه می‌شود و با مقاوم کردن ان‌ها در برابر هضم نوکلئازی، پایداری mRNA را افزایش می‌دهد.

Polygenes: پلی ژن‌ها
ژن‌هایی که سهم افزایشی کوچکی در ایجاد یک صفت چند ژنی دارند.

Polygenic inheritance: توارث چندژنی
مشارکت ژنتیکی در علت شناسی اختلالاتی که در ایجاد آن عوامل محیطی و ژنتیکی وجود نقش دارند.

Polygenic risk score (PRS): امتیاز ریسک چند ژنی
مجموع گونه‌های تک نوکلئوتیدی مرتبط با صفات، وزن‌دهی شده بر اساس اثر آن‌ها، معیاری کلی از مسئولیت فرد در ابتلا به بیماری را ارائه می‌کند.

Polymerase chain reaction (PCR): واکنش زنجیره‌ای پلی مرازی
یک سری از واکنش‌های تکراری شامل استفاده از پرایمرهای الیگونوکلئوتیدی و DNA پلیمراز است که برای تکثیر یک توالی DNA خاص مورد علاقه استفاده می‌شود.

Polymorphic information content (PIC): محتوای اطلاعاتی پلی‌مورفیسمی
مقدار تغییرات در یک جایگاه خاص در DNA

Polymorphism: پلی مورفیسم
وقوع دو یا چند شکل ژنتیکی در جمعیت در فراوانی‌هایی خاصی که نادرترین آنهاها را نمی توان تنها با جهش حفظ کرد.

Polypeptide: پلی پپتید
یک ترکیب آلی که از سه یا چند اسید آمینه تشکیل شده است.

Polysome (=polyribosome): پلی زوم (=پلی ریبوزوم)
گروهی از ریبوزوم‌های مرتبط با یک مولکول mRNA

Population genetics: ژنتیک جمعیت
بررسی توزیع آلل‌ها در جمعیت‌ها.

Positional candidate gene: ژن کاندید موضعی
ژنی که در یک ناحیه کروموزومی خاص قرار دارد و تصور می‌شود که ژن مسئول یک بیماری یا فنوتیپ مورد مطالعه را در خود جای داده است. این ژن به دلیل اینکه در ناحیه کروموزومی خاص قرار دارد، کاندید می‌باشد.

Positional cloning: کلون‌سازی موضعی
نقشه برداری از یک ناهنجاری در یک ناحیه خاص از کروموزوم، که منجر به شناسایی ژن مسئول ناهنجاری می‌شود.

Positive predictive value: میزان پیش بینی کننده مثبت
در آمار، تعداد مثبت واقعی تقسیم بر تعداد کل نتایج مثبت که شامل موارد مثبت کاذب می‌باشد.

Posterior information: اطلاعات پسین
اطلاعات موجود حاصل از نتایج آزمایشات یا آنالیز فرزندان

در شجره نامه برای محاسبه خطر نهایی

Posterior probability: احتمال پسین
احتمال ترکیبی برای یک رویداد خاص تقسیم بر مجموع همه احتمالات ترکیبی موجود.

Postreplication repair
تعمیر پس از همانندسازی ترمیم DNA آسیب دیده که پس از همانندسازی صورت می‌گیرد.

Post translational modification (or processing): اصلاح یا پردازش پس از ترجمه
تغییر زنجیره‌های پلی پپتیدی به پروتئین‌های بالغ که پس از سنتز آنها توسط ترجمه ریبوزومی mRNA رخ می‌دهد.

Precision medicine: پزشکی شخصی
استفاده از اطلاعات ژنومی، به‌عنوان مثال از فارماکوژنتیک یا توالی‌یابی تومورهای سوماتیکی، برای ارائه درمان‌های مناسب (مثلاً در سرطان؛ یک اصطلاح جایگزین برای پزشکی شخصی) می‌باشد.

Predictive testing: آزمایش پیش‌بینی‌کننده
آزمایش پیش از بروز علائم (به عنوان مثال، در رابطه با آزمایش افراد در معرض خطر بیماری هانتینگتون)

Preimplantation genetic diagnosis (PGD): تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی
توانایی تشخیص وجود یک اختلال ارثی در یک لقاح انجام شده در شیشه قبل از القا مجدد

Preimplantation genetic haplotyping: هاپلوتایپ ژنتیکی پیش از لانه گزینی
استفاده از نشانگرهای مرتبط (به جای آنالیز جهش) برای تعیین وضعیت ژنتیکی جنین اولیه در تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی.

Premutation: پیش جهش
وجود یک ژن به شکل ناپایدار می‌تواند تحت یک رویداد خاص دچار جهش بیشتر برای ایجاد بیماری شود.

Prenatal diagnosis: تشخیص پیش از تولد
استفاده از آزمایشات در دوران بارداری برای تعیین اینکه آیا کودک متولد نشده به یک بیماری خاص مبتلا است یا خیر.

Presymptomatic: پیش از بروز علائم
در بیماری‌های ژنتیکی با سن شروع دیرهنگام (یعنی غیر مادرزادی، معمولاً شروع بزرگسالان)، دوره پیش از بروز علائم و نشانه‌های اختلال وجود دارد.

Presymptomatic diagnosis: تشخیص پیش از بروز علائم
استفاده از آزمایش‌هایی برای تعیین اینکه آیا یک فرد پیش از بروز علائم یا نشانه‌ای ژن یک اختلال را به ارث برده است یا خیر.

Presymptomatic testing: آزمایش پیش از بروز علائم
یک اصطلاح جایگزین برای آزمایش پیش‌بینی‌کننده.

Prevalence: شیوع
در یک مقطع زمانی، نسبت افراد در یک جمعیت معین با یک اختلال یا ویژگی

Primary response: پاسخ اولیه
پاسخ به یک عامل عفونی با تولید اولیه IgG و سپس IgM.

Prion: پریون
یک ذره عفونی پروتئینی که در ایجاد چندین بیماری نادرتحلیل عصبی دخیل است.

Prior probability: احتمال پیشین
احتمال اولیه وقوع یک رویداد

Probability: احتمال
نسبت دفعاتی که یک نتیجه در یک سری رویدادهای بزرگ رخ می‌دهد.

Proband (=index case): پروباند (= مورد شاخص)
یک فرد آسیب دیده (با صرف نظر از جنسیت) که از طریق او خانواده‌ای مورد توجه یک محقق قرار می‌گیرد. اگر فرد مذکر باشد پروپوزیتوس گویند و اگر زن باشد پروپوزیتا گویند.

Probe: پروب (کاوش گر)
یک قطعه DNA تک رشته‌ای نشان دار شده که با توالی‌های مکمل در میان قطعات برای مثال روی یک فیلتر نیتروسلولزی، هیبرید می‌شود، و در نتیجه آن را شناسایی و مکان‌یابی می‌کند.

Processing: پردازش
تغییرات mRNA که در حین رونویسی رخ می‌دهد، شامل پیرایش، کلاهک گذاری و پلی آدنیلاسیون می‌باشد.

Progress zone: منطقه پیشرفت
ناحیه رشد در زیر برجستگی اکتودرمی راسی در جوانه اندام در حال رشد را گویند.

Prokaryotes: پروکاریوت‌ها
موجودات ابتدایی فاقد هسته مشخص (مانند باکتری).

Prometaphase: پرومتافاز
مرحله‌ای از تقسیم سلولی که غشای هسته شروع به متلاشی

شـــدن می‌کند و به کروموزوم‌ها اجازه می‌دهد پخش شوند و هر کروموزوم از ناحیه سانترومر خود به میکروتوبولی از دوک میتوزی متصل می‌شود.

Promoter: پروموتر

یک توالی تشخیص که RNA پلیمرازبه آن متصل می‌شود.

Promoter elements: عناصر پروموتر

توالی‌های DNA که شامل توالی مورد توافق GGGCGGG، (جعبـــه TATA) یا جعبه هوگنس غنـــی از AT و جعبه CAAT می‌باشـــند. در یک منطقه ۱۰۰ تا ۳۰۰ جفت بـــاز واقع در ۵، یا بالادست توالی کدکننده بسیاری از ژن‌های ساختاری درموجودات یوکاریوتی هستند که در تنظیم بیان ژن نقش دارند.

Pronuclei: پرونوکلئوس‌ها یا پیش هسته‌ها

مرحله پس از لقاح تخمک با حضور هســـته تخمک و اسپرم مجزا.

Prophase: پروفاز

اولیـــن مرحله قابل مشـــاهده تقســـیم ســـلولی زمانی که کروموزوم‌ها منقبض می‌شوند.

Proposita/propositus: یک فرد زن/ مرد به عنوان فرد ارائه دهنده (پرباند) در یک خانواده.

Protein: پروتئین

یک ترکیب آلی پیچیده که از صدها یا هزاران اســـید آمینه تشکیل شده است.

Proteomics: پروتئومیکس

مقیـــاس بزرگ پروتئین‌های یک موجود زنده (این اصطلاح اولین بار در سال ۱۹۹۷ به کار گرفته شد).

Protooncogene: پروتونکوژن

ژنی که می‌تواند با یک جهش فعال کننده به انکوژن تبدیل شود. اصطلاح «انکوژن» در حال حاضر معمولا برای هر دو نوع ژن طبیعی و فعال استفاده می‌شود .توالی ژنومی DNA با انکوژن‌های ویروسی همولوژی نشان می‌دهد.

Pseudoautosomal: شبه اتوزومی

ژن‌هایی که در نتیجه قرار گرفتن در قســـمت‌های همولوگ کروموزوم‌های Xو Y مانند ژن‌های اتوزومال عمل می‌کنند.

Pseudodominance: شبه غالب

انتقـــال یک اختلال بـــه صورت غالب زمانـــی که یک فرد هموزیگوت برای یک ژن مغلوب از طریق قرزندار شدن با فردی که او نیز ناقل است، فرزندان را مبتلا کند.

Pseudogene: ژن کاذب

توالی DNA همولوگ با یک ژن شـــناخته شـــده اما معمولاً غیرعملکردی است.

Pseudohermaphrodite: هرمافرودیت کاذب

فردی با اندام تناسلی مبهم یا دستگاه تناسلی خارجی مخالف با کروموزوم‌های جنســـی که در آن تنها بافت گناد مربوط به یک جنس وجود دارد.

Pseudohypertrophy: هایپرتروفی

کاذب به معنای واقعی کلمه، بزرگ شـــدن کاذب (به عنوان مثال، در عضلات ساق پای پسران مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن مشاهده می‌شود).

Pseudomosaicism: موزائیسم کاذب

یک نوع موزاییک غیر واقعی که به علت کشـــت ســـلول‌ها ایجاد می‌شود.

Pulsed field gel electrophoresis (PFGE): الکتروفورزژل با ضربان متفاوت

یـــک تکنیک آنالیـــز DNA با اســـتفاده از روش الکتروفورز برایپ جداسازی قطعات بزرگ DNA، تا اندازه ۲ میلیون جفت باز می‌باشد، که با هضم DNA با آنزیم‌های محدود کننده، توالی‌های شناسایی شده نســـبتا طولانی DNA تولید می‌شود که در نتیجه، DNA را نسبتاً به ندرت برش می‌دهد.

Purine: پورین

یک باز نیتروژن‌دار با حلقه‌های پنج و شـــش اتمی که بهم متصل هستند (آدنین و گوانین)

Pyrimidine: پیریمیدین

یـــک باز نیتروژن دار با یک حلقه شـــش اتمی (ســـیتوزین، اوراسیل، تیمین).

Quantitative inheritance: توراث کمی

توارث پلی ژنی را مشاهده کنید.

Radiation absorbed dose (rad): مقدار پرتو جذب شده

(rad) اندازه‌گیـــری مقـــدار پرتوهای یونیزه‌ای که توســـط بافت‌ها جذب می‌شود. ۱ راد معادل ۱۰۰ (erg) انرژی جذب شده در هر گرم بافت است.

Radiation hybrid: سلول هیبریدی پرتوتابی شده

یک ســـلول غیرطبیعی حاوی قطعات کوچـــک متعددی از کروموزوم‌های انسانی که در اثر ادغام با یک سلول انسانی تحت تابش کشنده به وجود آمده است. این سلول‌ها نقش بسیار مفیدی

در نقشه برداری فیزیکی ژن دارند.

Random genetic drift: رانش ژنتیکی تصادفی

تغییرات شانسی در فراوانی آلل‌ها از یک نسل به نسل دیگر.

Random mating (=panmixis): آمیزش تصادفی (=panmixis)

انتخاب همسر بدون توجه به ژنوتیپ او

Reading frame: چارچوب خواندن

ترتیب کدون‌های سه نوکلئوتید یک ژن که به آمینو اسیدهای پروتئین ترجمه می‌شوند.

Recessive: مغلوب

صفتی که در افرادی که برای یک آلل خاص هموزیگوت اما نه افرادی که هتروزیگوت هستند بیان می‌شود.

Reciprocal translocation: جابجایی متقابل یا دوطرفه

بازآرایی ساختاری کروموزوم‌ها که در آن مواد بین یک همولوگ از هردو جفت کروموزوم مبادله می‌شود. هنگامی که مواد کروموزومی از دست نرود و افزایشی نداشته باشند باز ارایی متعادل است.

Recombinant DNA molecule: مولکول DNA نو ترکیب

اتصال دو توالی DNA مختلف از دو منبع مختلف. (به عنوان مثال، یک حامل حاوی یک توالی، DNA خارجی)

Recombination: نوترکیبی

کراسینگ اور بین دو جایگاه ژنی متصل بهم.

Recombination fraction (θ—theta): کسر نوترکیبی (θ-تتا)

اندازه‌گیری فاصله بین دوجایگاه ژنی که با احتمال رخداد کراسینگ اور بین آنها تعیین می‌شود.

Reduced penetrance: نفوذکاهش یافته

یک ژن یا آلل غالب که در نسبتی از هتروزیگوت‌ها بروز نمی‌کند.

Regression coefficient: ضریب رگرسیون

این ضریب در یک رابطه خطی موجود در داده‌های گرافیکی، ثابت است که نشان دهنده میزان تغییر یک متغیر به عنوان تابعی از تغییرات متغیر دیگر است. (یعنی شیب خط رگرسیون است).

Regression to the mean: رگرسیون به میانگین

در آمار، این پدیده که متغیری که در ابتدا، انتهای اندازه‌گیری اول است، تمایل دارد که در اندازه‌گیری دوم به میانگین نزدیک‌تر باشد - و اگر در اندازه‌گیری دوم شدیدتر (در انتهای طیف) باشد، احتمالاً در اندازه‌گیری اول به میانگین نزدیک‌تر بوده است.

Regulome: رگولوم

به کل مجموعه‌ای از اجزای تنظیم‌کننده در یک سلول و تعامل آنها، از جمله وابستگی آنها به متغیرها اشاره دارد.

Relative: نسبت خویشاوندی

ارتباط یک فرد با فرد دیگر بر اساس شرایط تولد.

Relative probability: احتمال نسبی

به احتمال پسین مراجعه کنید.

Relative risk: ریسک نسبی

فراوانی بروز بیماری در افراد با مارکر خاص در مقایسه با افراد در فاقد مارکر جمعیت عمومی.

Repetitive DNA: DNA تکراری

توالی‌های DNA با طول متغیر که تا ۱۰۰۰۰۰ (تکرار متوسط) یا بیش از ۱۰۰۰۰۰ (بسیار تکراری) نسخه در هر ژنوم تکرار می‌شوند.

Replication: همانندسازی

فرآیند کپی کردن از DNA دو رشته‌ای کروموزومی.

Replication bubble: حباب همانندسازی

ساختاری که از ادغام دو چنگال همانندسازی مجاور درزمان کپی کردن مولکول DNA یک کروموزوم تشکیل شده است.

Replication error: اشتباه در همانندسازی

یک اشتباه در فرایند همانندسازی DNA که منجر به جفت شدن ناجور بازهای نوکلئوتیدی، درج‌ها یا حذف‌های کوچک می‌شود. بسیاری از خطاها با فرایند تصحیح اشتباه (Prooof reading) اصلاح می‌شوند. سپس مواردی که از سیستم تصحیح اشتباه نجات یافتند با سیستم ترمیم جفت باز ناجور ویا سایرسیستم‌های ترمیم تصحیح می‌شوند. خطاها در سیستم‌های ترمیم حائز اهمیت هستند.

Replication fork: چنگال همانندسازی

ساختاری که در محل(های) مبدا همانندسازی مولکول DNA دو رشته‌ای کروموزوم‌ها تشکیل می‌شود.

Replication units: واحدهمانندسازی

مجموعه‌ای از ۲۰ تا۸۰ مکان مبدا همانندسازی DNA.

Replicons: رپلیکان

یک اصطلاح عمومی برای حاملین DNA مانند پلاسمیدها، فاژها و کاسمیدهایی که دریک سلول باکتریایی میزبان تکثیر

می‌شوند.

Repressor: سرکوبگر

محصـــول ژن تنظیم کننده یک اپران که ژن اپراتور را مهار می‌کند.

Repulsion: دافعه

هنگامی که یـــک آلل خاص در یک مـــکان در کروموزوم همولوگ برای یک آلل خاص در یک مکان پیوسته قرار دارد.

Repurposing: تغییرکاربرد

فرآیندی که به موجب آن هر موجودیتی با یک کاربرد مورد نظر به عنوان چیزی با استفاده جایگزین تبدیل یا مجدداً مستقر می‌شود.

Response elements: عناصر پاسخگویی

توالی‌هـــای تنظیم‌کننـــده در DNA کـــه مولکول‌هـــای ســـیگنال‌دهنده به آن متصل می‌شـــوند و در نتیجه رونویسی را کنترل می‌کنند.

Restriction endonucleases or enzymes: آنزیم‌هـــا یـــا اندونوکلئازهای محدودکننده

گروهی از آنزیم‌ها که هر کدام DNA دو رشته‌ای را در یک توالـــی نوکلئوتیدی خاص برش می‌زننـــد و از این رو قطعاتی از DNAبا طول‌های مختلف تولید می‌کنند.

Restriction enzyme: آنزیم محدود کننده

آنزیمـــی (یک پروتئین اندونوکلئـــاز) که دارای ویژگی برش DNA در نزدیکی یـــک توالی نوکلئوتیدی و جایگاه شناســـایی خاص (محل محدودیت) می‌باشد.

Restriction fragment: قطعات محدود شده

قطعه DNA تولید شده توسط اندونوکلئاز محدودکننده .

Restriction fragment length polymorphism (RFLP): پلی مورفیسم طولی قطعات محدود شده

پلی مورفیسم ناشی از وجود یا عدم وجود یک جایگاه برش خاص.

Restriction map: نقشه محدودالاثر

آرایش خطی جایگاه‌های آنزیم محدودکننده

Restriction site: جایگاه برش

توالی بازی که توسط اندونوکلئاز محدود شناسایی می‌شود.

Reticulocytes: رتیکولوسیت‌ها

گلبول‌های قرمز نابالغ که هنوز حاوی mRNA هستند.

Retrovirus: رتروویروس

ویروسی که با استفاده از ترانس کریپتاز معکوس خود از ژنوم RNAخود DNA در سلول میزبان تولید می‌کند. (یعنی برعکس الگوی معمول). سپس سلول میزبان با DNA ویروسی به عنوان بخشی از ژنوم خود رفتار می‌کند.

Reverse genetics: ژنتیک معکوس

فرآیند شناســـایی یک پروتئین یا آنزیـــم از طریق ژنی آن محصول.

Reverse painting: رنگ‌آمیزی معکوس

تکثیر یـــک قطعه ناشـــناخته ماده کروموزومی با اســـتفاده از PCR، ماننـــد یک مضاعف شـــدگی‌های کوچک یا مارکرهای کوچک، که ســـپس به عنوان یک پروب برای هیبریدســـازی بر روی یک گسترش متافازی طبیعی برای شناسایی منبع آن قطعه استفاده می‌شود.

Reverse transcriptase : نسخه‌بردار معکوس

آنزیمی که سنتز DNA از RNA را کاتالیز می‌کند.

Reverse transcriptase–PCR (RT PCR): pcr همراه با رونویسی معکوس - (RT PCR)

اســـتفاده از یک پرایمر مخصوص که حاوی یک پروموتر و آغازگر ترجمـــه ازmRNA برای (PCR) می‌باشـــد و از ان برای ساخت cDNA استفاده می‌شود.

Ribonucleic acid (RNA): اسید ریبونوکلئیک

(RNA) به RNA مراجعه شود.

Ribosomal RNA (rRNA): RNA ریبوزومی (rRNA)

جزء RNA ریبوزوم‌ها که برای سنتز پروتئین ضروری است.

Ribosomes: ریبوزوم‌ها

ساختارهای کروی کوچک در سیتوپلاسم، که غنی از RNA و محل سنتز پروتئین می‌باشند.

Ring chromosome: کروموزوم حلقه

کروموزوم غیرطبیعی ناشـــی از شکســـت در هـــر دو بازوی کروموزوم، که انتهای آن به هم متصل می‌شود و منجر به تشکیل یک حلقه می‌شود.

RNA: RNA (ribonucleic acid=) (=ریبونوکلئیک اسید)

اســـید نوکلئیک عمدتاً در هسته و ریبوزوم‌ها یافت می‌شود. RNAپیام رســـان اطلاعات ژنتیکی را از هســـته به ریبوزوم‌ها در سیتوپلاسم منتقل می‌کند و همچنین به عنوان الگویی برای سنتز پلی پپتیدها عمل می‌کند.

RNA directed DNA synthesis: سنتز DNA هدایت شده توسط RNA

یک استثنا برای اصل مرکزی - فرآیندی که توسط بسیاری از RNA ویروس‌ها برای تولید DNA استفاده می‌شود که می‌تواند با ژنوم میزبان ادغام شود.

RNA modification mutation: جهش تغییرات RNA

یک واریانت DNAدر یک ژن هسته‌ای که منجر به تعدیل تظاهرات فنوتیپی یک جهشRNA می‌شود.

Robertsonian translocation: جابه جایی رابرتسونین

جابه جایی بین دو کروموزوم آکروسنتریک که ماهواره‌ها را در بازوهای کوتاه از دست می‌دهند. به نام جانورشناس/ سیتوژنتیک آمریکایی ویلیام ریس رابرتسون (۱۸۸۱-۱۹۴۱)، که اولین بار در سال ۱۹۱۶ این پدیده را در ملخ‌ها توصیف کرد.

Roentgen equivalent for man (rem): معادل رونتگن برای انسان

دوز هر پرتویی که اثر بیولوژیکی مشابه و معادل ۱ راد از پرتو ایکس دارد.

SAM (Sequence Alignment Map) file: فایل تنظیم توالی یابی نقشه

نسبت فایل مبتنی بر متن برای ذخیره خوانش‌های کوتاه داده‌های توالی نوکلئوتیدی ترسیم شده در برابر توالی‌های مرجع، تولید شده توسط فناوری‌های توالی یابی نسل آینده.

Sanger sequencing: توالی یابی سنگر

در سال ۱۹۹۷ توسط فرد سنگر، یک تکنیک توالی‌یابی DNA بر اساس الحاق انتخابی دی ئوکسی نوکلئوتیدهای خاتمه دهنده زنجیره توسط DNA پلیمراز در طی همانندسازی DNA در شرایط آزمایشگاهی ابداع شد.

Satellite: ماهواره

قسمت انتهایی کروموزوم که توسط یک بخش یا ساقه باریک از بقیه کروموزوم جدا شده است.

Satellite DNA

دسته‌ای از توالی‌های DNA که در سانتریفیوژ گرادیان چگالی به‌عنوان یک شانه یا «ماهواره» از قله اصلی DNA جدا می‌شوند و مربوط به ۱۰ تا ۱۵ درصد از DNA ژنوم انسان است، که شامل توالی‌های کوتاه DNA با تکرارهای پشت سر هم است. که کد کننده RNAهای ریبوزومی و انتقالی می‌باشد.

Screening: غربالگری

شناسایی افرادی از یک جمعیت با یک اختلال خاص یا حامل ژن یک اختلال خاص.

Secondary hypertension: فشار خون ثانویه

افزایش فشار خون که در نتیجه یک عامل اولیه دیگر رخ می‌دهد.

Secondary oocyte or spermatocyte: اووسیت ثانویه یا اسپرماتوسیت

مرحله میانی گامت زایی در ماده یا نر که در آن جفت‌های کروموزوم تکراری همولوگ از هم جدا شده‌اند.

Secondary response : پاسخ ثانویه

پاسخ ایمنی تقویت شده پس از مواجهه مکرر با یک ارگانیسم عفونی یا آنتی ژن خارجی مشاهده می‌شود.

Secretor locus: جایگاه ژنی ترشح کننده

ژنی در انسان که منجر به ترشح آنتی ژن‌های گروه خونی ABO در بزاق و سایر مایعات بدن می‌شود.

Secretor status: وضعیت ترشح کننده

وجود یا عدم وجود آنتی ژن‌های گروه خونی ABO در مایعات مختلف بدن (به عنوان مثال، بزاق).

Segment polarity mutants: جهش یافته‌های قطبیت قطعه

ژن‌های تکوینی شناسایی شده در مگس سرکه باعث حذف الگو در هر قطعه می‌شوند.

Segmental: قطعه‌ای

ناحیه محدود درگیر شده (به عنوان مثال، یک جهش سوماتیکی محدود به یک ناحیه از تکوین جنینی).

Segregation: تفکیک

جداسازی آلل‌ها در طول میوز به گونه‌ای که هر گامت فقط شامل یک عضو از هر جفت آلل باشد.

Segregation analysis: آنالیز تفکیک

بررسی نحوه انتقال اختلال در خانواده‌ها برای تعیین نحوه وراثت.

Segregation ratio

نسبت تفکیک نسبت افراد مبتلا به افراد غیر مبتلا در مطالعات خانوادگی

Selection: انتخاب

نیروهایی که بر تناسب زیستی و بنابراین بر فراوانی یک بیماری خاص در یک جمعیت معین تأثیر می‌گذارند.

Selfish DNA: DNA خودخواه

توالی‌هـــای DNA که به نظر می‌رســـد عملکرد کمی دارند و، پیشنهاد شده است، خود را در نتیجه انتخاب در ژنوم حفظ می‌کنند.

Semiconservative: نیمه حفاظتی

فرآیند همانندسازی DNA که توسط آن تنها یک رشته از هر مولکول دختر حاصل جدیدا سنتز می‌شود.

Sense strand: رشته سنس

رشته‌ای از DNA ژنومی که mRNA با آن یکسان است.

Sensitivity: حساسیت

به نســـبتی از مواردی که کشف شده اشـــاره دارد. شاخص حساسیت را می‌توان با تعیین نسبت نتایج منفی کاذب (به عنوان مثال، چه تعداد از موارد بیماری شناسایی نشده‌اند) انجام داد.

Sequence: توالی

یک قطعـــه از نوکلئوتیدهای DNA همچنیـــن در رابطه با نقایص مادرزادی یا ناهنجاری‌های مادرزادی استفاده می‌شود که در نتیجه مجموعه‌ای از وقایع ایجاد شـــده توسط یک عامل اولیه منفـــرد (به عنوان مثال، توالی پاتر، کـــه در نتیجه آژنزی کلیوی اتفاق می‌افتد) رخ می‌دهد.

Sequencing: توالی یابی

فرآیند تعیین ترتیب نوکلئوتیدهای یک قطعه DNA معین

Sequencing by synthesis: توالی یابی حین سنتز

یک روش توالی یابی بر اســـاس رنگ‌هـــای خاتمه دهنده برگشت پذیر. که امکان شناسایی بازهای منفرد را در هنگام ورود به زنجیره DNA فراهم می‌کند. این فناوری توالی یابی گســـترده موازی را تسهیل می‌کند.

Sex chromatin (=Barr body): کروماتین جنسی (=جسم بار)

توده‌ای تیره رنگ که در حاشـــیه هسته در طول اینترفاز قرار دارد که نشان دهنده یک کروموزوم X منفرد، غیرفعال و متراکم است. تعداد کروماتین جنسی یک کمتر از تعداد کروموزوم‌های X است (به عنوان مثال، در مردان عادی و زنان X ۴۵، وجود ندارد، در زنان عادی و مرد XXY یک عدد وجود دارد.)

Sex chromosomes: کروموزوم‌های جنسی

کروموزوم‌های مسئول تعیین جنسیت در زنان (XX)

Sex determining region of the Y chromosome (SRY): ناحیه تعیین کننده جنسیت کروموزوم Y(SRY)

بخشـــی از کروموزوم Y که حـــاوی ژن تعیین کننده بیضه است.

Sex influence: تحت تاثیر جنس

هنگامی که یـــک ویژگی ژنتیکی در یک جنس بیشـــتر از جنس دیگر بیان می‌شـــود. در حالت افراطی، زمانی که تنها یک جنسیت تحت تاثیر قرار می‌گیرد، به این حالت تحت تاثیر جنس می‌گویند.

Sex limitation: محدود به جنس

زمانی که یک صفت فقط در افراد یک جنس آشکار می‌شود.

Sex linkage: وابسته به جنس

الگوی توارث نشان داده شده توسط ژن‌های موجود بر روی کروموزوم‌های جنســـی. از آنجایی که ژن‌های مندلی بسیار کمی در کرومـــوزوم Y وجود دارد، این اصطـــلاح اغلب مترادف برای کروموزوم‌های وابسته به X استفاده می‌شود.

Sex linked inheritance: توارث وابسته به جنس

اختلالی که توســـط یک ژن روی یکـــی از کروموزوم‌های جنسی مشخص می‌شود.

Sex ratio: نسبت جنسیت

تعداد تولدهای پسر تقسیم بر تعداد تولدهای دختر.

Short interspersed nuclear elements (SINEs): عناصر هسته‌ای پراکنده کوتاه (SINE)

پنـــج درصد انســـان ژنوم شـــامل حدود ۷۵۰۰۰۰ نســـخه از توالی‌هـــای DNA بـــا تقریباً ۳۰۰ جفت باز اســـت که با ذرات تشخیص سیگنال درگیر در سنتز پروتئین شباهت دارند.

Siamese twins: دوقلوهای سیامی

دوقلوهای همسان و بهم چسبیده.

Sib (=sibling)

گروهی از فرزندان که دو والدین یکسان دارند.

Sievert (Sv): سیورت (Sv)

معادل ۱۰۰ رم.

Signal transduction: انتقال پیام

یک مســـیر پیچیده چند مرحله‌ای از غشـــای ســـلولی، به سیتوپلاســـم و هســـته، با حلقه‌های بازخورد مثبت و منفی برای تکثیر و تمایز سلولی دقیق.

Silencers: خاموش کننده

یک «تقویت کننده» منفی، که عملکرد طبیعی آن ســـرکوب بیان ژن است.

Silent mutation: جهش خاموش

یک جهش نقطه‌ای در کدون که به دلیل منحط بودن کد ژنتیکی، همچنان همان اسید آمینه را در پروتئین ایجاد می‌کند.

Single nucleotide polymorphism (SNP): پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP)

تنوع توالی DNA تک نوکلئوتیدی که پلی مورفیک است، هر ۱/۵۰۰ تا ۱/۲۰۰۰ جفت باز رخ می‌دهد، که در سطح جمعیت ۰٫۵٪ وجود دارد.

Single nucleotide variant (SNV): واریانت تک نوکلئوتیدی

(SNV) مشابه SNP می‌باشد، اما تغییر در یک نوکلئوتید بدون محدودیت فرکانس رخ می‌دهد و ممکن است در سلول‌های سوماتیک ایجاد شود.

Single stranded conformational polymorphism (SSCP): پلی مورفیسم ساختاری تک رشته‌ای (SSCP)

یک سیستم تشخیص جهش که در آن تفاوت در ساختار سه بعدی DNA تک رشته‌ای منجر به تحرک الکتروفورز ژل دیفرانسیل تحت شرایط خاص می‌شود.

Sister chromatids: کروماتیدهای خواهری

کروماتیدهای دختری یکسان که از یک کروموزوم منفرد مشتق شده اند.

Sister chromatid exchange (SCE): تبادل کروماتید خواهر (SCE)

تبادل (تقاطع) ماده ژنتیکی بین دو کروماتید از هر کروموزوم خاص در میتوز.

Site directed mutagenesis: جهش‌زایی هدف‌دار

توانایی تغییر یا اصلاح توالی‌ها یا ژن‌های DNA به روشی مستقیم توسط فرآیندهایی مانند جهش‌زایی درج یا نوترکیب همولوگ برای تعیین تأثیر این تغییرات بر عملکرد آنها.

Skeleton map: نقشه برداری اسکلتی

نقشه چارچوب را مشاهده کنید.

Skewed X inactivation: غیرفعالسازی X غیرتصادفی

یک الگوی غیر تصادفی غیرفعال شدن یکی از کروموزوم‌های X در یک زن که می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلفی ایجاد شود. (به عنوان مثال، جابجایی اتوزوم X)

Slippage: لغزش

نوعی جهش که منجر به انبساط یا انقباض سه نوکلئوتیدی یا دی نوکلئوتیدی در طول همانندسازی DNA می‌شود.

Slipped strand mispairing: جفت شدن ناجور

جفت شدن نادرست تکرارهای پشت سر هم دو رشته DNA مکمل در طول همانندسازی DNA که تصور می‌شود منجر به تغییر در تعداد تکرار ریزماهواره DNA شود.

Small nuclear RNA molecules: مولکول‌های کوچک RNA هسته‌ای

مولکول‌های RNAکه در پیرایش mRNAنقش دارند.

Soft markers: مارکرهای غیرقطعی

یافته‌های جزئی سونوگرافی ساختاری که با احتمال ناهنجاری در جنین مرتبط است.

Solenoid model: مدل سلنوئید

مدل پیچیده ساختار چهارم کروموزوم‌ها.

Somatic : سوماتیک

مربوط به سلول‌های بدن (برخلاف سلول‌های زاینده).

Somatic cell gene therapy: ژن درمانی سلول سوماتیک

تغییر یا جایگزینی یک ژن محدود به سلول‌های غیرجنسی.

Somatic cell hybrid: هیبریدسازی سلول سوماتیک

تکنیکی که شامل ادغام سلول‌های دو گونه مختلف می‌شود که منجر به از بین رفتن کروموزوم‌های یکی از انواع سلول می‌شود و در نسبت دادن ژن‌ها به کروموزوم‌های خاص استفاده می‌شود.

Somatic cells: سلول‌های سوماتیکی

سلول‌های غیرجنسی بدن.

Somatic mosaicism: موزائیسم سوماتیکی

وجود دو رده سلولی مختلف در یک بافت یا بافت خاص که از نظر ژنتیکی با هم تفاوت دارند.

Somatic mutation: جهش سوماتیکی

جهش محدود به سلول‌های غیرجنسی.

Sonic hedgehog: سونیک هج هاگ

یکی از سه همولوگ ژن‌های segment polarity hedgehog پستانداران می‌باشد.

Southern blot: ساترن بلات

روشی برای انتقال قطعات DNA از ژل آگارز به فیلتر نیتروسلولزی که در آن می‌توان آنها را با پروب یا توالی DNA

مکمل تک رشته‌ای نشاندار شده هیبرید کرد.

Specific acquired or adaptive immunity: ایمنی سازشی یا اکتسابی اختصاصی

یک پاسخ ایمنی اختصاصی که پس از قرار گرفتن در معرض یک عامل عفونی رخ می‌دهد.

Specificity: اختصاصیت

گستره‌ای که در آن یک آزمایش فقط افراد مبتلا را تشخیص می‌دهد. اگر افراد غیرمبتلا به عنوان مبتلا تشخیص داده شوند، به آنها مثبت کاذب گفته می‌شود.

Spermatid: اسپرماتید

گامت نر هاپلوئید بالغ.

Spindle: دوک

ساختاری که مسئول حرکت کروموزوم‌ها در طول تقسیم سلولی است.

Splicing: پیرایش

حذف اینترون‌ها و پیوستن اگزون‌ها در RNA در حین رونویسی، با جدا شدن اینترون‌ها و اتصال اگزون‌ها به یکدیگر.

Splicing branch site : جایگاه انشعاب پیرایش

یک توالی موجود در اینترون که در پیرایش mRNA دخیل است.

Splicing consensus sequences: توالی‌های مورد توافق پیرایش

توالی‌های DNA اطراف جایگاه‌های پیرایش.

Spontaneous mutation: جهش خودبه خودی

جهشی که ظاهراً از عوامل محیطی مانند جهش‌زاها ناشی نمی‌شود.

Sporadic: اسپورادیک (تک گیر)

زمانی که یک اختلال فقط روی یک فرد در یک خانواده تاثیر می‌گذارد.

Stable mutation: جهش پایدار

جهشی که بدون تغییربه نسل بعد منتقل می‌شود.

Stop codons: کدون پایان

یکی از سه کدون (UAG، UAAو UGA) که باعث خاتمه سنتز پروتئین می‌شود.

Stratified medicine: پزشکی طبقه بندی شده

در ژنتیک/ ژنومیک، فرآیند تفکیک بیماران به گروه‌هایی بر اساس خطر یا پاسخ پیش‌بینی‌شده به درمان. مشابه پزشکی شخصی یا دقیق است.

Subchromosomal mapping: نقشه برداری تحت کروموزومی

نقشه برداری از یک ژن یا توالی DNA مورد نظر در ناحیه‌ای از یک کروموزوم

Submetacentric: ساب متاسانتریک

کروموزوم‌هایی که در آنها سانترومر کمی خارج از مرکز است.

Substitution: جایگزینی

یک جفت باز واحد با نوکلئوتید دیگری جایگزین شده است.

Sequence variation: SV تنوع توالی

نامگذاری SVها توسط انجمن تنوع ژنوم انسانی جمع آوری شده است.

Switching: تغییرتیپ

تغییر در نوع زنجیره‌های گلوبینی شبه آلفا و بتا که به طور طبیعی در طول تکوین رویانی و جنینی صورت می‌گیرد.

Synapsis: سیناپس

جفت شدن کروموزوم‌های همولوگ در طول میوز.

Synaptonemal complex: کمپلکس سیناپتونمال

یک ساختار پروتئینی پیچیده که بین دو کروموزوم همولوگ که در طول میوز جفت می‌شوند تشکیل می‌شود.

Syndrome: سندرم

مجموعه علائم و نشانه‌هایی که با هم در هر اختلال خاصی رخ می‌دهد.

Synonymous mutation: جهش مترادف

جهش خاموش را مشاهده کنید.

Syntenic genes: ژن‌های سینتنیک

دو ژن در مکان‌های مختلف روی یک کروموزوم را گویند.

Synteny: سینتنی

مقایسه دو مجموعه کروموزوم و اجزای حفاظت شده توالی DNA آنها (در همه گونه‌ها).

T: مخفف تیمین

Topographically associated domain (TAD): دامنه مرتبط با توپوگرافی (TAD)

هر ناحیه ژنومی که در آن توالی‌های DNA به طور فیزیکی با یکدیگر تعامل بیشتری دارند تا با توالی‌های خارج ازTAD .

TATA (Hogness) box: جعبه TATA(هوگنس)
به هوگنس مراجعه کنید.

T cell: سلول T
همچنین لنفوسیت T: نوعی لنفوسیت که در غده تیموس بالغ می‌شود و یک گیرنده سلول T در سطح آن قرار دارد.

T-cell surface antigen receptor: گیرنده آنتی ژن سطح سلول T
گیرنده آنتی ژنی روی سطح سلولی لنفوسیت‌های T.

T helper cell: سلول T کمکی
سلولی که با آزاد کردن سیتوکین‌های سلول T به فعالیت سایر سلول‌های ایمنی کمک می‌کند و به سرکوب یا تنظیم پاسخ‌های ایمنی کمک می‌کند.

Tandemly repeated DNA sequences: توالی‌های DNA باتکرارهای پشت سرهم
DNA متشکل از بلوک‌هایی از تکرارهای پشت سر هم از DNA غیر کدکننده است که می‌توانند به شدت پراکنده شوند یا به مکان خاصی در ژنوم محدود شوند.

Target DNA: DNA هدف
DNA حامل یا ناقلی که DNA خارجی برای تولیدDNA نوترکیب به آن ادغام یا متصل شده است.

Telomere: تلومر
قسمت انتهایی بازوی کروموزومی.

Telomeric DNA: DNA تلومری
قسمت انتهایی تلومرهای کروموزوم‌ها حاوی ۱۰ تا ۱۵ کیلو باز توالی‌های تکراری پشت سر هم ۶جفت بازی DNA است.
Telophase: تلوفاز. مرحله تقسیم سلولی که کروموزوم‌ها به طور کامل به دو گروه جدا می‌شوند و هر گروه را یک غشای هسته‌ای در برگرفته است.

Template strand: رشته الگو
رشته‌ای از مارپیچ دوگانه DNA که به mRNA رونویسی می‌شود.

Teratogen: تراتوژن
عاملی که باعث ناهنجاری‌های مادرزادی در جنین یا جنین در حال رشد می‌شود.

Teratogene
ژنی که می‌تواند جهش پیدا کند و یک ناهنجاری تکوینی ایجاد کند.

Termination codon: کدون خاتمه
به کدهای پایان مراجعه کنید.

Terminator. خاتمه دهنده
توالی‌ای از نوکلئوتیدها در DNA که پایان ترجمه را در mRNA را کد می‌کند.

Tertiary trisomy: تریزومی سه گانه
نتیجه‌ای که از تفکیک سه به یک، یک جابجایی دوطرفه متعادل حاصل می‌شود و منجر به حضور یک کروموزوم مشتق شده اضافی می‌شود.

Tetraploidy: تتراپلوئیدی
دو برابر تعداد دیپلوئید طبیعی کروموزوم‌ها .(4 N)

Three prime end (′۳): سه پریم انتهایی (′۳)
انتهای یک رشته DNA یا RNA با یک گروه هیدروکسیل ′۳ آزاد.

Threshold: حدآستانه
مفهومی که اختلالاتی که وراثت چندعاملی را نشان می‌دهند برای توضیح یک فنوتیپ ناپیوسته در یک فرآیند یا صفت پیوسته استفاده می‌شود (به عنوان مثال، شکاف لب در نتیجه اختلال در روند رشد صورت).

Thymine: تیمین
یک باز پیریمیدین در DNA

Tissue typing: تعیین نوع بافتی
آزمایش DNA، سرولوژیکی و سلولی برای تعیین سازگاری بافتی برای پیوند اعضا.

Toll like receptor (TLR): گیرنده شبه تال(TLR)
یک پروتئین پوشاننده غشایی که نقش کلیدی در سیستم ایمنی ذاتی ایفا می‌کند و مولکول‌های میکروبی محافظت شده را شناسایی می‌کند.

Trait: صفت
هر خصوصیت یا ویژگی فنوتیپی قابل تشخیص.

Trans acting: عمل گر ترانس
فاکتورهای رونویسی که روی ژن‌ها از فاصله دورو معمولاً روی هر دو نسخه از یک ژن در هر کروموزوم تأثیر می‌گذارند.

Transcription: رونویسی

فرآینـــدی که در آن اطلاعات ژنتیکـــی از DNA موجود در کروموزوم‌ها به mRNA منتقل می‌شود.

Transcription factors: عوامل رونویسی

ژن‌هایی، از جمله ژن‌های حاوی انگشت روی، Hox، Pax، که رونویســـی RNA را با اتصال به توالی‌های تنظیم‌کننده DNA خـــاص کنترل می‌کنند و کمپلکس‌هایی را تشـــکیل می‌دهد که رونویسی را توسط RNA پلیمراز آغاز می‌کنند.

Transcription mutation: جهش رونویسی

یـــک واریانـــت در DNA که در یک فاکتور رونویســـی رخ می‌دهد و بنابراین بر بیان ژن تأثیر می‌گذارد.

Transcriptomics: ترانسکریپتومیک

مطالعه تمام مولکول‌های RNA پیام رسان در یک سلول یا جمعیت سلولی.

Transfection: ترانسفکشن

تبدیل ســـلول‌های باکتریایی توسط عفونت با فاژ برای تولید ذرات فاژ عفونی. همچنین به ورود DNA خارجی به ســـلول‌های یوکاریوتی در کشت گفته می‌شود.

Transfer RNA (tRNA): RNA ناقل

مولکـــول RNAای که در انتقال اســـیدهای آمینه در فرآیند ترجمه نقش دارد.

Transformation: ترانسفورماسیون

نوترکیبی ژنتیکـــی در باکتری که در آن DNA خارجی وارد شده به باکتری در کروموزوم باکتری گیرنده گنجانده شده است. همچنین، به تغییر یک ســـلول طبیعی به سلول بدخیم (به عنوان مثال، در نتیجه عفونت ســـلول‌های طبیعی توســـط ویروس‌های انکوژن) گفته می‌شود.

Transforming principle: اصل ترانسفورم کننده

مشـــاهدات از طریق آزمایشات در دهه ۱۹۲۰، که باکتری‌ها قادر به انتقال اطلاعات ژنتیکی هســـتند، که منجر به کشف این شد که DNA یک ماده شیمیایی توارث است.

Transgenic animal model: مدل حیوانی ترانس ژنیک

اســـتفاده از تکنیک‌هایی مانند جایگزینی هدفمند ژن برای ایجاد کردن جهش در یک ژن خاص در گونه حیوانی دیگر برای مطالعه یک اختلال ارثی در انسان.

Transient polymorphism: پلی مورفیسم موقتی

دو واریانـــت آللـــی مختلـــف در جمعیتی وجـــود دارند که فراوانی‌های نســـبی آنهـــا در نتیجه مزیت یا مضـــرات یکی بر دیگری، درحال تغییر است.

Transition: انتقال

جایگزینی که شـــامل جایگزینـــی با همان نـــوع نوکلئوتید اســـت (یعنی یک پیریمیدین به جای پیریمیدین [C به جای T یا برعکس]، یا یک پورین به جای پورین [A، به جای G یا برعکس].

Translation: ترجمه

فرآیندی کـــه در آن اطلاعات ژنتیکی از mRNA به پروتئین ترجمه می‌شود.

Translesion DNA synthesis: سنتز DNA همراه با ضایعه

فرآیندی که طی آن DNA آسیب دیده امکان عبور ماشین همانندسازی را از روی ضایعات را در DNA می‌دهد.

Translocation: جابه‌جایی

انتقـــال مواد ژنتیکی از یک کرومـــوزوم به کروموزوم دیگر. اگـــر تبادل ماده ژنتیکی بین دو کروموزوم وجود داشـــته باشـــد، آن را به عنوان یک جابه جایـــی دوطرفه می‌نامند جابجایی بین دو کروموزوم آکروســـانتریک با ادغام در ســـانترومرها به عنوان جابجایی رابرت سونین شناخته می‌شود.

Transmission disequilibrium test (TDT): آزمایـــش عدم تعادل انتقال

در آمار، یک آزمایش همراهی مبتنی بر خانواده برای تعیین وجود پیوســـتگی ژنتیکی بین یک مارکـــر ژنتیکی و یک صفت بالینی.

Transposon: ترانسپوزون

عنصـــر ژنتیکی متحرکی که قادر به تکثیر و درج کردن یک کپی از خود در یک مکان جدید در ژنوم است.

Transversion: تبدیل (ترانس ورژن)

جایگزینی یک پیریمیدین با یک پورین یا بالعکس.

Trilaminar: سه لایه‌ای

در جنین‌شناسی، به سه لایه سلولی در بلاستوسیست اشاره دارد.

Triple test: آزمایش سه گانه

آزمایشی در ســـه ماهه دوم بارداری که خطر ابتلا به جنین مبتلا به سندرم داون را بر اساس سن،سطح آلفا فیتوپروتئین سرم ســـرم، اســـتریول و گنادوتروپین کوریونی انسانی نشان می‌دهد. هنگامی که با اینهیبین A ترکیب می‌شـــود، به تســـت چهارگانه تبدیل می‌شـــود. به دلیل در دسترس بودن غربالگری ترکیبی سه

ماهه اول، هر دو مورد کمتر استفاده می‌شوند.

Triplet amplification or expansion: گسترش تکرارهای سه تایی

افزایش تعداد کپی‌های توالی‌های با تکرار سه گانه که مسئول تعدادی از بیماری‌های تک ژنی است.

Triplet code: کدهای سه تایی

مجموعه‌ای از سه باز در مولکول RNA یا DNA که یک اسید آمینه خاص را کد می‌کند.

Triploid: تریپلوئید

سلولی با سه برابر تعداد کروموزوم هاپلوئید (یعنی N=۳)

Trisomy: تریزومی

وجود یک کروموزوم اضافی علاوه بر تعداد طبیعی کروموزوم (یعنی N + ۱) به طوری که در هر هسته سوماتیک یک کروموزوم خاص سه بار به جای دو بار نشان داده می‌شود.

Trophoblast: تروفوبلاست

توده سلولی خارجی جنین اولیه که جفت را ایجاد می‌کند.

True fetal mosaicism: موزائیسم حقیقی جنینی

موزائیسیسم کروموزومی که به طور واقعی در بدن جنین وجود دارد در مقابل ‹موزاییک محدود به جفت که با بیوپسی پرزهای کوریونی شناسایی می‌شود.

Truncate ascertainment: شناسایی ناقص

رجوع به Incomplete ascertanment شود.

Tumor suppressor gene: ژن سرکوبگر تومور

ژنی (همچنین به عنوان آنتی انکوژن شناخته می‌شود) که از یک سلول در برابر گامی در مسیر سرطان محافظت می‌کند و در صورت جهش، از دست دادن عملکرد آن به پیشرفت سرطان کمک می‌کند.

Tyrosinase negative albinism: آلبینیسم تیروزیناز منفی

شکلی از آلبینیسم چشمی بدون تولید ملانین که می‌تواند در شرایط آزمایشگاهی آزمایش شود.

Tyrosinase positive albinism: آلبینیسم تیروزیناز مثبت

شکلی از آلبینیسم چشمی با مقدارکمی تولید ملانین که می‌تواند در شرایط آزمایشگاهی آزمایش شود.

U: مخفف uracil

UCSC Genome Browser: مرورگر ژنوم UCSC

یک منبع آنلاین که دسترسی به داده‌های توالی ژنوم گونه‌های مختلف مهره‌داران و بی‌مهرگان و ارگانیسم‌های مدل را ارائه می‌دهد که توسط دانشگاه کالیفرنیا، سانتا کروز میزبانی می‌شود.

Ultrasonography: سونوگرافی

استفاده از امواج صوتی اولتراسونیک برای تصویربرداری از اشیاء در فاصله (مثلاً جنین در حال رشد در رحم).

Unbalanced translocation

جابجایی نامتعادل جابجایی که در آن از دست دادن یا افزایش کلی مواد کروموزومی وجود دارد مثلاً مونوزومی جزئی یکی از قسمت‌های درگیرو تریزومی جزئی قسمت دیگر درگیر.

Unifactorial (=mendelizing): تک عاملی (= اصلاح کننده)

توراثی که توسط یک لکوس منفرد کنترل می‌شود.

Uniparental disomy (UPD): دیزومی تک والدی

وقتی فردی هر دو کروموزوم یک جفت همولوگ (یا قسمت‌هایی از کروموزوم‌ها) را از یکی والدین به ارث می‌برد.

Uniparental heterodisomy: هترودیزومی تک والدی

دیزومی تک والدینی ناشی از به ارث بردن دو همولوگ مختلف از یک والد.

Uniparental isodisomy: ایزودیزومی تک والدی

دیزومی تک والدینی ناشی از به ارث بردن دو نسخه از یک کروموزوم منفرد یکی از کروموزوم‌های همولوگ از یک والد.

Unstable mutation

جهش ناپایدار جهشی که در صورت انتقال، می‌تواند به شکل تغییر یافته منتقل شود (مثلاً جهش‌های تکرارهای سه تایی).

Upstream: بالادست

مربوط به مولکول DNA و RNA در جهت انتهای ۵ (شروع).

Uracil: یوراسیل

یک باز پیریمیدین در RNA

Variable (V): متغیر

در ایمونولوژی به مناطق بسیار متغیر پروتئین Y شکل بزرگ مرتبط است که آنتی بادی ایمونوگلوبینی زنجیره سنگین می‌باشد، اطلاق می‌شود.

Variable expressivity: بیان متغیر

تنوع در شدت ویژگی‌های فنوتیپی که در افراد مبتلا به اختلالات اتوزومال غالب دیده می‌شود (به عنوان مثال تعداد متغیر لکه‌های قهوه‌ای یا نوروفیبروماتا در نوروفیبروماتوز نوع *I*).

Variable region: ناحیه متغیر

بخشی از زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین‌ها که بین مولکول‌ها متفاوت استو به تعیین ویژگی آنتی بادی کمک می‌کند.

Variants: واریانت‌ها

آلل‌هایی که در کمتر از ۱٪ از جمعیت یافت می‌شوند.

VCF (variant call format): فرمت تماس متفاوت

این فرمت فایل متنی مورد استفاده در بیوانفورماتیک را برای ذخیره تغییرات توالـــی ژنی که برای کمک به ژنوتیپ در مقیاس بزرگ توسعه یافته است، مشخص می‌کند.

Vector: وکتور

یک پلاســـمید، فاژ یا کاسمید که می‌توان DNA خارجی را برای شبیه سازی در آن وارد کرد.

Virions: ویریون‌ها

ذرات ویروسی عفونی

Virus: ویروس

پروتئینی که حاوی ارگانیســـمی حاوی RNA یا DNA است که فقط در سلول‌های باکتریایی یا یوکاریوتی قابلیت تکثیر دارد.

Whole exome sequencing (WES): توالی یابی کل اگزوم

تکنیکی برای تعیین توالی تمام ژن‌های بیان شده در یک ژنوم

Whole genome sequencing (WGS): توالی یابی کل ژنوم

تکنیـــک یا فرآیندی که کل توالی ژنوم ارگانیســـم را تعیین می‌کند، از جمله DNA غیرکدکننده.

Wingless: وینگلس

گروهی از مورفوژن‌ها که توسط ژن‌های Segment polarity تولید می‌شوند.

X- chromatin: کروماتین ایکس

به جسم بار یا کروماتین جنسی مراجعه کنید.

X inactivation: غیرفعالسازی X

لیونیزاسیون را مشاهده کنید.

X inactivation centre: مرکز غیرفعال‌سازی X

بخشـــی که مســـئول فرآیند غیرفعال شـــدن X بخشی از کروموزوم X می‌باشد.

X linkage: وابسته به X

ژن‌های حامل بر روی کروموزوم

X linked dominant: وابسته به X غالب

ژن‌هـــای روی کروموزوم X که در زنان هتروزیگوت ظاهر می‌شوند.

X linked dominant lethal: وابسته به X کشنده غالب

اختلالی که فقط در زنان دیده می‌شود زیرا تقریباً همیشه با بقا در مردان همی زیگوت (مثلا اینکانتی ننتاپیگمنتی) ناسازگار است.

X linked recessive: وابسته به X مغلوب

ژن‌هایی که توسط زنان‌ها حمل می‌شوند و در مردهای همی زیگوت بیان می‌شوند.

Yeast artificial chromosome (YAC): کروموزوم مصنوعی مخمر

یک ناقل شـــبیه سازی پلاسمید که حاوی توالی‌های DNA برای ســـانترومر، تلومر و مکان‌هـــای تکثیر کروموزوم خودمختار اســـت که امکان شبیه سازی قطعات بزرگ DNA به طول ۲ تا ۳ میلیون جفت باز را فراهم می‌کند.

Y linked inheritance: توارث وابسته به X

توارث هولاندریک را مشاهده کنید.

Zinc finger: انگشت روی

یک برجستگی انگشـــت مانند که توسط اســـیدهای آمینه تشکیل شده است، بین دو باقی مانده سیستئین مجزا قرار گرفته است، که با تشکیل کمپلکس با یون روی تثبیت می‌شود و سپس می‌توانـــد به توالی‌هـــای DNA خاصی متصل شـــود. معمولاً در فاکتورهای رونویسی یافت می‌شود.

Zona pellucida: زوناپلاسیدا

لایه سلولی که تخمک بالغ لقاح نیافته را احاطه کرده است.

Zone of polarizing activity: منطقه فعالیت قطبی کننده

ناحیه‌ای در حاشیه خلفی جوانه اندامی در حال رشد که محور قدامی خلفی را تعیین می‌کند.

Zoo blot: زوبلات

ســـاترن بلات DNA از تعـــدادی از گونه‌های مختلف برای جستجوی شواهدی از توالی‌های DNA حفظ شده درطول تکامل استفاده می‌شود.

Zygote: زیگوت

تخمک لقاح یافته.

ضمیمه
وب سایت‌ها و پایگاه‌های داده بالینی

میزان تصاعدی اطلاعات تولید شده در مورد ژنتیک انسانی، پزشکی و بالینی به این معنی است که دسترسی به اطلاعات فعلی هم برای دانشجویان و هم برای پزشکان حیاتی است، به‌ویژه که بیماران و خانواده‌ها اغلب با اطلاعات یکسان به کلینیک مراجعه می‌کنند.

تعداد زیادی وب‌سایت عمومی وجود دارد که دانشجویان ممکن است نکات ثبت شده مفیدی را در آنجا به دست آورند، که همراه با تعداد زیادی از ارتباط‌ها و سایت‌های دیگر است. بسیاری از وب سایت‌های آموزشی نیز در حال حاضر با انبوهی از مطالب گویا در دسترس هستند.

متخصصان ژنتیک بالینی به طور مرتب از تعدادی پایگاه اطلاعاتی تخصصی برای کمک به تشخیص اختلالات و بیماری‌های ژنتیکی استفاده می‌کنند که برخی از آنها ذکر شده است.

سایر وب سایت‌های تخصصی شامل وب سایت‌هایی هستند که اطلاعاتی در مورد اختلالات کروموزومی، جهش‌ها و توالی‌های نوکلئوتیدی و پروتئینی ارائه می‌دهند. برخی از وب‌سایت‌های فرعی در قسمت «مطالعه بیشتر» در انتهای فصل‌های مجزا فهرست شده‌اند.

دانشجویان ممکن است جست وجو در وب سایت‌های انجمن‌های حرفه‌ای را مفید بدانند زیرا آنها حاوی لینک‌های مفید زیادی هستند.

وب سایت ژنتیک عمومی

General Genetic Websites

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

Online access to McKusick's catalog, an invaluable resource forclinical genetic information with a wealth of links to many other resources.

ClinVar

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/

ClinVar aggregates information about human genomic variation and its relationship to human health.

GeneReviews

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/

Up-to-date reviews of many genetic and inherited conditions, each written by renowned experts in the field.

PubMed

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

The single most useful source to access any published paper in the biomedical literature.

Genetic Alliance UK

http://www.geneticalliance.org.uk/

Website for alliance of organizations supporting people affected by genetic disorders.

Orphanet

http://www.orpha.net/

A website with information about rare diseases, including many genetic disorder

Unique: The Rare Chromosome Support Group

http://www.rarechromo.co.uk/html/home.asp

Unique produces excellent downloadable guides for many chromosomal disorders.

Contact a Family

http://www.cafamily.org.uk/

An umbrella organization for patient support groups for rare disorders.

وب سایت‌های ژنوم انسانی

Database of Genomic Variants

http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home

A curated catalog of human genomic structural variation.

Policy, Legal, and Ethical Issues in Genetic Research

https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues

A site providing areas of discussion for the responsible use of genomics in society.

Ensembl Genome Browser

http://www.ensembl.org/

Joint project between the European Bioinformatics Society and the Wellcome Trust Sanger Institute to provide annotated eukaryotic genomes.

UCSC Genome Bioinformatics

http://genome.ucsc.edu/

University of California at Santa Cruz genome browser.

Human Genome Organization

http://www.hugo-international.org/

The website for the Human Genome Organization, which was set up as a "United Nations for the human genome."

International HapMap Project

ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/hapmap/

The website of the project to map common DNA variants.

Genomics England and The 100,000 Genomes Project

https://www.genomicsengland.co.uk/

http://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomesproject/

Run by Genomics England, this government-funded initiative in the United Kingdom aims to bring a genomic medicine service into the National Health Service.

1000 Genomes Project

http://1000genomes.org/

A deep catalog of human genetic variation.

Genome Aggregation Database (gnomAD)

https://gnomad.broadinstitute.org/

gnomAD is the successor to "exac" and aggregates exome andgenome sequencing data from large-scale sequencing project.

Exome Variant Server (EVS)

http://evs.gs.washington.edu/EVS/

This website is designed to disseminate exome sequencing data aimed at identifying novel genes and mechanisms, particularly contributing to heart, lung, and blood disorders.

GeneMatcher

https://genematcher.org/

A freely accessible website designed to enable connections between clinicians and researchers globally who share an interest in the same gene(s).

وب سایت‌های ژنتیک مولکولی

Human Gene Mutation Database

http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php

A database of the reported mutations in human genes.

BROAD Institute

http://www.broad.mit.edu/

Human gene map, sequencing, and software programs.

In silico tools for variant prediction

VEP: http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/

SIFT: http://sift.jcvi.org/

POLYPHEN2: http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/

ALIGNGVGD: http://agvgd.hci.utah.edu/agvgd_input.php

Mammalian Genetics Unit and Mouse Genome Centre

http://www.har.mrc.ac.uk/

Mouse genome site.

Drosophila melanogaster Genome Database

http://flybase.org/

A comprehensive database for information on the genetics and molecular biology of D. melanogaster, including the genome sequence.

Caenorhabditis elegans Genetics and Genomics

http://www.wormbase.org/#012_34-5

UK Genetic Testing Network

http://ukgtn.nhs.uk/

An advisory organization that provides commissioning support to the National Health Service; genetic tests available in National Health Service laboratories are listed here.

EDDNAL—European Directory of DNA Diagnostic Laboratories

http://www.eddnal.com/

A European-wide directory_sometimes very useful for unusual test requests

پایگاه‌های اطلاعاتی بالینی

London Medical Databases Online

http://www.fdna.com/london-medical-databases-online/

London Medical Databases have partnered with Face2Gene to make the databases available online. Includes the Winter_Baraitser Dysmorphology Database, the Baraitser_Winter Neurogenetics Database, and the London Ophthalmic Genetics Database

سایر منابع

UKBiobank

https://www.ukbiobank.ac.uk/

A national/international health resource, based on 500,000 volunteer participants, open to all bona fide health researchers.

Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)

http://www.bristol.ac.uk/alspac/

Also known as Children of the 90s, ALSPAC is a birth cohort study based on 14,000 pregnant women recruited in1991_1992 in Bristol

C. elegans genome project information.

Yeast Genome Project

http://www.yeastgenome.org

Yeast genome project information.

وب سایت‌های سیتوژنتیک

Decipher Website

http://decipher.sanger.ac.uk/

A database of submicroscopic chromosome imbalances that includes phenotypic data.

وب سایت‌های آموزشی ژنتیک انسانی

Health Education England Genomics Education Programme

https://hee.nhs.uk/work-programmes/genomics/

https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/

Supporting education in genetics and genomics for health.

Dolan DNA Learning Center at Cold Spring Harbor Laboratory

http://www.dnalc.org/

Information about genes in education.

University of Kansas Medical Center

http://www.kumc.edu/gec/

For educators interested in human genetics and the Human Genome Project

انجمن‌های ژنتیک انسانی

American Society of Human Genetics

http://www.ashg.org/

British Society for Genetic Medicine

http://www.bsgm.org.uk/

European Society of Human Genetics

http://www.eshg.org/

Human Genetics Society of Australasia

http://www.hgsa.org.au/

سوالات چند گزینه ای

درست یا غلط. ممکن است در هر سوال بیش از یک پاسخ صحیح وجود داشته باشد.

فصل ۲: اساس سلولی و مولکولی توراث

۱. جایگزینی بازی:

a. ممکن است منجر به جهش‌های بی‌معنی شود.
b. می‌تواند بر روی پیرایش تاثیر بگذارد.
c. همیشه بیماری‌زا هستند.
d. می‌تواند بر بیان ژن اثر بگذارد.
e. منجر به جهش تغییر چارچوب می‌شود.

۲. رونویسی:

a. تولید پلی پپتیدها را از الگوی mRNA را توصیف می‌کند.
b. در هسته رخ می‌دهد
c. mRNA تک رشته‌ای را با استفاده از رشته DNA آنتی‌سنس به عنوان الگو تولید می‌کند.
d. توسط عوامل رونویسی که به 'UTR۳ متصل می‌شوند تنظیم می‌شود.
e. قبل از کلاهک‌گذاری '۵ و پلی‌آدنیلاسیون رخ می‌دهد.

۳. موارد زیر مستقیماً در ترمیم DNA نقش دارند:

a. گلیکوزیلازها
b. DNA پلیمرازها
c. لیگازها
d. اتصال
e. ریبوزوم ها

۴. در طول همانندسازی DNA:

a. DNA هلیکاز، DNA دو رشته‌ای را از هم جدا می‌کند.
b. DNA در یک جهت سنتز می‌شود.
c. قطعات اوکازاکی سنتز می‌شوند.
d. DNA به روشی حفاظت شده همانندسازی می‌کند.
e. یوراسیل برای جفت شدن با آدنین وارد رشته درحال ساخت می‌شود.

فصل ۳: کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی

۱. میوز با میتوز در موارد زیر متفاوت است:

a. سلول‌های دختری هاپلوئید هستند نه دیپلوئید.
b. میوز به گامت‌ها محدود می‌شود و میتوز فقط در سلول‌های سوماتیک رخ می‌دهد.
c. در میتوز، تنها یک مرحله تقسیم وجود دارد.
d. میوز باعث ایجاد تنوع ژنتیکی می‌شود
e. مرحله پروفاز میتوز یک مرحله‌ای است و در میوز I، چهار مرحله وجود دارد.

۲. ناهنجاری‌های کروموزومی که به طور قابل اعتمادی توسط میکروسکوپ نوری شناسایی می‌شوند عبارتند از:

a. تریزومی
b. مونوزومی
c. جابجایی‌های دوطرفه
d. حذف بینابینی
e. جابه جایی روبرت سونین

۳. هیبریداسیون فلئورسنت درجا با استفاده از پروب‌های رنگ‌آمیزی کل کروموزوم یا جایگاه خاص، تشخیص معمول موارد زیر را امکان‌پذیر می‌کند:

a. تکثیر ژنی
b. حذف ساب تلومری (تحت تلومری)
c. تریزومی
d. کروموزوم‌های مارکر اضافی.
e. جابجایی دوطرفه

۴. در جابجایی‌های رابرتسونین:

a. خطر ابتلا به سندرم داون در فرزندان مرد ناقل در مقایسه با زنان ناقل بیشتر است.
b. برای حاملان 21q21q خطر ابتلا به سندرم داون در فرزندان ۲۵ درصد است.
c. فقط کروموزوم‌های آکروسانتریک درگیر هستند.
d. کروموزوم ۱۸ اغلب درگیر است.
e. ۱۰ درصد از موارد جابه جایی سندرم داون به صورت نو اتفاق می‌افتد.

فصل ۴: کشف علت اختلالات تک ژنی با شناسایی ژن‌های بیماری

۱. کاربردهای کلون‌سازی موضعی:

a. پایگاه داده‌های ژنتیکی
b. آشنایی با ژن‌های ارتولوگ
c. بررسی بیماران مبتلا به ناهنجاری‌های کروموزومی
d. ژن‌های کاندید انتخاب شده توسط اطلاعات بیولوژیکی.
e. مارکرهای میکروستلایتی

۲. یک ژن کاندید احتمالاً یک ژن مرتبط با بیماری است اگر:
a. جهش فقدان عملکرد باعث ایجاد فنوتیپ شود
b. مدل حیوانی با جهش در ژن ارتولوگ دارای فنوتیپ یکسان باشد
c. چندین جهش مختلف باعث ایجاد فنوتیپ شود
d. الگوی بیان ژن با فنوتیپ مطابقت داشته باشد
e. یک ژن کاذب باشد

۳. دستاوردهای پروژه ژنوم انسانی عبارتند از:
a. توالی اولیه در سال ۲۰۰۰ منتشر شد.
b. توالی یابی در سال ۲۰۰۳ تکمیل شد
c. توسعه ابزارهای بیوانفورماتیک
d. شناسایی تمامی ژن‌های عامل بیماری
e. بررسی مسائل اخلاقی، حقوقی و اجتماعی

فصل ۵: تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری‌های تک ژنی

۱. کدام عبارات زیر در مورد آنزیم‌های محدود کننده اعمال می‌شود:
a. آنها می‌توانند قطعات DNA با انتهای «چسبنده» تولید کنند
b. منشا ویروسی دارند
c. آنها برای تشخیص جهش‌های نقطه‌ای استفاده می‌شوند
d. آنها در ساترن بلات استفاده می‌شوند
e. به آنها اگزونوکلئازهای محدود کننده نیز می‌گویند

۲. کدامیک از موارد زیر واکنش زنجیره‌ای پلیمراز را شرح می‌دهند:
a. نوعی کلون سازی خارج از سلول
b. فرآیندی که از یک DNA پلیمراز حساس به حرارت استفاده می‌کند
c. یک روش بسیار حساس برای تکثیر DNA که می‌تواند مستعد آلودگی باشد
d. تکنیکی که می‌تواند برای تکثیر DNA تا ۱۰۰ کیلو باز استفاده می‌شود.
e. روشی برای تکثیر ژن‌ها که به اطلاعات قبلی در مورد توالی نیازی ندارد

۳. انواع هیبریداسیون اسید نوکلئیک عبارتند از:
a. ساترن بلات
b. ریزآرایه
c. وسترن بلات
d. نورترن بلات
e. انگشت نگاری DNA

فصل ۶: الگوهای توراث

۱. در مورد وراثت اتوزومال مغلوب:
a. زنان بیشتر از مردان مبتلا می‌شوند
b. اگر هر دو والدین ناقل باشند، خطر ناقل بودن در زمان حاملگی برای هر کودک ۳/۴ است
c. بیماری‌های دارای این الگوی توارث در جوامعی که ازدواج کازین‌ها رایج است، شیوع بیشتری دارد.
d. معمولاً فقط در یک نسل افراد مبتلا وجود دارند
e. سندرم آنجلمن از این الگو پیروی می‌کند

۲. در مورد الگوی توارث وابسته به X
a. این بیماری نمی‌تواند از پدر مبتلا به پسرش منتقل شود
b. وقتی مغلوب باشد، در یک مرد مبتلا این بیماری را در فرزندانش بروز نمی‌کند، اما ممکن است در نوه‌هایش ظاهر شود.
c. در صورت غالب بودن، زنان معمولاً به شدت مردان مبتلا می‌شوند.
d. در صورت غالب بودن، معمولا تعداد زنان مبتلا بیشتر از مردان مبتلا در یک خانواده است
e. نیازی به در نظرگرفتن خطر موزاییسم گنادی نمی‌باشد.

۳. در ژنتیک میتوکندریایی:
a. هتروپلاسمی به وجود بیش از یک جهش در میتوکندری اشاره دارد
b. ژن‌های میتوکندری کمتر از ژن‌های هسته‌ای جهش می‌یابند
c. بیماری‌های میتوکندریایی فقط بر روی بافت عضلانی و

عصبی تأثیر می‌گذارد

d. خطر انتقال بیماری میتوکندری به نسل بعدی ممکن است تا ۱۰۰٪ باشد

e. بیماری‌های میتوکندری ارتباطی به ژن‌های هسته‌ای ندارند

۴. در ارتباط با اصطلاحات:

a. هتروژنی لکوسی به این معنی است که یک بیماری می‌تواند توسط ژن‌های مختلف روی کروموزوم‌های مختلف ایجاد شود

b. غالب کاذب به خطر انتقال بیماری به فرزندان هنگامی که هر دو والدین دارای بیماری توارثی غالب یکسانی باشند اشاره دارد.

c. اگر یک بیماری کاهش نفوذ را نشان دهد، اثرات فنوتیپی آن ممکن است در نسل‌هایی مشاهده نشود.

d. بیان متغیر بیماری‌هایی را مشخص می‌کند که نشان دهنده‌ی افزایش شدت است.

e. پلیوتروپی یک اصطلاح واضح تر و فنی تر برای بیان متغیر است

۵. درتوارث:

a. یک بیماری مغلوب اتوزومی گاهی می‌تواند از طریق دیزومی تک والدی ایجاد شود.

b. ژن‌های نقش گذاری شده را می‌توان از طریق دیزومی تک‌والدینی آشکار کرد.

c. توراث دی ژنیک به سادگی روش دیگری برای اشاره به دیزومی تک والدینی است

d. عوامل هورمونی ممکن است منجر به بیماری‌هایی شوند که توارث تحت تأثیر جنس را نشان می‌دهند

e. بیشتر ژنوم انسان در معرض نقش گذاری ژنومی قرار دارد.

فصل ۷: ژنتیک محاسباتی و جمعیت

۱. در کاربرد تعادل هاردی واینبرگ، مفروضات زیر مطرح می‌شود:

a. جمعیت کم است.

b. هیچ ازدواج خویشاوندی وجود نداشته باشد.

c. جهش‌های جدید رخ ندهند.

d. هیچ نوزادی به روش اهدای منی متولد نمی‌شود در مواردی که در آن اسپرم یک اهدا کننده چندین بار مورد استفاده قرار گیرد.

e. مهاجرت قابل توجهی از جمعیت مشاهده نشوند.

۲. اگر شیوع یک بیماری مغلوب در جمعیت ۱ در ۱۰۰۰۰ باشد، فراوانی ناقل در جمعیت عبارت است از:

a. ۱ به ۱۰۰

b. ۱ به ۲۰۰

c. ۱ به ۲۵

d. ۱ به ۵۰

e. ۱ به ۵۰۰

۳. برتری هتروزیگوتی:

a. ممکن است منجر به افزایش بروز اختلالات غالب اتوزومی شود.

b. به این معنی نیست که قدرت بقای بیولوژیکی در حالت هموزیگوت افزایش می‌یابد.

c. ممکن است توزیع جهانی بیماری سلول داسی شکل و مالاریا را توضیح دهد.

d. ممکن است منجر به انحراف از تعادل هاردی واینبرگ شود.

e. بسیار بعید است که تا یک اثر بنیانگذارقابل ردیابی باشد.

۴. جایگاه‌های پلی مورفیک:

a. به عنوان جایگاه‌هایی تعریف می‌شوند که در آنها حداقل دو آلل وجود دارد که هر کدام دارای فراوانی بیشتر از ۱۰٪ هستند.

b. برای اکتشافات ژنی بسیار مهم است.

c. می‌تواند در تعیین حالت ژنتیکی فرد دریک خانواده مفید باشد.

d. به خودی خود هیچ پیامدی برای بیماری تعیین شده ژنتیکی ندارد.

۵. در ژنتیک جمعیت:

a. برای محاسبه میزان جهش برای یک اختلال، فقط باید از شایستگی بیولوژیکی برای این بیماری اطلاع داشت

b. اگر درمان پزشکی بتواند شایستگی بقای بیولوژیکی را بهبود بخشد، فراوانی یک بیماری غالب اتوزومی بسیار بیشتر از بیماری اتوزوم مغلوب افزایش می‌یابد.

c. حتی زمانی که تعداد زیادی از خانواده‌ها مورد مطالعه قرار می‌گیرند، نسبت تفکیک محاسبه‌شده برای یک اختلال ممکن است مقادیر مورد انتظار را برای یک الگوی توارثی مشخص تولید نکند.

d. اثرات بنیانگذار به ندرت فراوانی بالای برخی از آلل‌ها را در ایزوله‌های ژنتیکی توضیح می‌دهد.

e. نقشه برداری اتوزیگوسیتی یک استراتژی مفید برای جستجوی ژن در هر بیماری مغلوب اتوزومی است

فصل ۸: محاسبه خطر

۱. احتمالات:

a. احتمال ۵ درصد برابر با ۵۰ درصد خطر می‌باشد.

b. احتمال یک رویداد هرگز از ا بیشتر نمی شود.

c. در بارداری دوقلویی دو زیگوتی، احتمال همجنس بودن نوزادان برابر با ۰,۵ است.

d. تئوری بیز هم احتمال پیشین و هم اطلاعات شرطی را در نظر می‌گیرد

e. در بیماری غالب اتوزومی، نفوذپذیری ۰,۷ به این معنا است که ۳۰٪ از هتروزیگوت‌ها بیماری را نشان نمی دهند.

۲. برای یک بیماری مغلوب اتوزومی، احتمال ناقل بودن کازین درجه یک، یک فرد مبتلا عبارت است از:

a. ۱ به ۸

b. ۱ به ۲

c. ۱ به ۴

d. ۱ به ۱۰

e. ۱ به ۶

۳. در توارث وابسته به X مغلوب

a. پسران یک زن ناقل با احتمال ۱/۴ مبتلا می‌شوند.

b. مادر یک پسر مبتلا یک ناقل اجباری است

c. خطر موزائیسم گنادی در دیستروفی عضلانی دوشن می‌تواند تا ۱۵٪ باشد.

d. برای زنی که یک پسر مبتلا دارد، اگر سه پسر سالم نیز داشته باشد، احتمال ناقل بودن او کاهش می‌یابد.

e. مشاوره گیرنده کاذب به فردی در شجره نامه اشاره دارد که هنگام محاسبه خطر نادیده گرفته می‌شود.

۴. در توراث مغلوب اتوزومی، خطر ناقل بودن برای برادرزاده یک فرد مبتلا، یعنی متولد شده از خواهر و برادر سالم فرد مبتلا، عبارت است از:

a. ۱ به ۲

b. ۱ به ۴

c. ۲ به ۳

d. ۱ به ۳

e. ۱ به ۶

۵. اطلاعات تغییر میزان خطر:

a. در محاسبه خطر، اطلاعات شرطی می‌تواند شامل داده‌های DNA منفی باشد

b. در بیماری با توارث غالب با شروع دیرهنگام، محاسبه خطر هتروزیگوت‌ها به اطلاعات علائم بالینی نیاز دارد.

c. محاسبه نسبت احتمالات نیازی به اطلاعات در مورد احتمالات پیشین ندارد

d. خطرات تجربی ناشی از مطالعات اپیدمیولوژیک برای یک شرایط ویژه کاربرد محدودی دارد

e. هنگام استفاده از داده‌های مارکر DNA برای پیش‌بینی خطر، کسر نوترکیبی در واقع مهم نیست

فصل ۹ ژنتیک تکوین

۱. در تکوین، ژن‌های HOX:

a. به عنوان عوامل رونویسی عمل می‌کنند.

b. نشان داده شده است که وقتی جهش یابند با سندرم‌های بدشکلی متعددی همراه است.

c. ساختارهای بسیار متفاوتی را در گونه‌های مختلف نشان می‌دهند.

d. از نظر عملکردی در زندگی پس از تولد فراوان هستند.

e. به طور انفرادی در تکوین طبیعی سیستم‌های مختلف بدن می‌توانند حائز اهمیت باشند

۲. در رویان و جنین:

a. گاسترولاسیون فرآیندی است که منجر به تشکیل جنین اولیه ۱۶ سلولی در روز سوم پس از لقاح می‌شود.

b. ارگانوژنز (اندام زایی)بین هفته‌های ۸ تا ۱۲ بارداری صورت می‌گیرد.

c. مسیرهای سیگنالینگ ناچ Notch وسونیک هج هاگ Sonic hedgehog برای اطمینان از تکوین طبیعی در اندام‌ها و بافت‌های مختلف مهم هستند.

d. سومیت‌ها در جهت خلفی قدامی از مزودرم پری سومیتی بوجود می‌آیند.

e. به نظر می‌رسد که ژن‌های TBX برای تکوین طبیعی اندام‌ها بسیار مهم هستند.

۴. در مورد کروموزوم: X

a. در اکثـــر مردان فنوتیپی حـــاوی کاریوتیپ 46 XX، ژن SRY وجود دارد و بر روی یکی از کروموزوم‌های X یافت می‌شود.

b. در لیونیزاســـیون یا غیرفعال سازی کروموزوم X، تمام ژن‌های یک کروموزوم X خاموش می‌شوند.

c. همه‌ی زنان دارای لیونیزاســـیون برای کروموزوم X موزاییسم هستند.

d. تکوین جنین مذکر تنها به عملکرد طبیعی ژن SRY بســـتگی دارد

e. غیرفعال ســـازی کروموزوم X ممکن است به نوعی با فرآیند دوقلوزایی تک زیگوتی در ارتباط باشد.

۵. عوامل رونویسی:

a. توالی‌های RNA هســـتند که در ترجمه در ریبوزوم‌ها اختلال ایجاد می‌کنند.

b. تنها عملکرد آنها خاموش کردن ژن‌ها در تکوین است.

c. هنگامی کـــه در بخش‌های بدن مگس ســـرکه جهش پیدا می‌کند، ممکن است کاملاً سازماندهی شوند.

d. در نقایص جانبیت دخالتی ندارند.

e. شامل ژن‌هایی هستند که دارای موتیف انگشت روی هستند.

فصل ۱۰: بیماری شایع، ژنتیک چند عاملی و چند عاملی

۱. در مورد اوتیسم:

a. در بهتریـــن حالت به عنوان یک نقص مادرزادی متابولیســـم طبقه‌بندی می‌شود.

b. میـــزان تطابق (هم خوانی) در دوقلوهای دو زیگوتی تقریباً ۵۰ درصد می‌باشد.

c. سندرم X شکننده یک علت اصلی آن می‌باشد.

d. میزان خطر برای خواهر و برادر یک فرد مبتلا تقریباً ۵٪ است.

e. میزان ابتلا در دختران بیشتر از پسران می‌باشد.

۲. آنالیز پیوســـتگی در بیماری‌های چند عاملی دشوارتر از بیماری‌های تک ژنی است زیرا:

a. واریانت‌هـــای موجود در بیش از یک ژن احتمالاً در ایجاد این اختلال نقش دارند

b. تعـــداد افراد مبتلا در یک خانواده احتمالاً کمتر از یک بیماری تک ژنی است

c. الگوی توراث معمولاً نامشخص است

d. برخـــی از بیماری‌های چند عاملـــی احتمالاً بیش از یک علت دارند

e. بسیاری ازبیماری‌های چند عاملی شروع دیر هنگام دارند

۳. مطالعات همراهی:

a. می‌تواند به دلیل طبقه‌بندی جمعیت نتایج مثبت کاذب بدهد.

b. ممکن است شامل تست انتقال عدم پیوستگی باشد.

c. مطالعات همراهی مثبت باید تکرار شوند.

d. برای نقشـــه برداری از ژن‌ها در اختلالات چند عاملی استفاده می‌شود.

e. به گروه‌های کنترل و بیمار کاملاً همسان نیاز می‌باشد.

۴. واریانت مختلفی که در ژن‌هایی که مستعد ابتلا به دیابت نوع ۲ هستند یافت شده است، چگونه شناسایی می‌شوند.

a. با آنالیز پیوستگی با استفاده از جفت خواهر و برادرهای مبتلا

b. استفاده از مدل‌های حیوانی

c. توسط مطالعات ژنی کاندید در زیرگروه‌های دیابتی تک ژنی

d. از طریق مطالعه کاندیداهای بیولوژیکی

e. در جمعیت‌های ایزوله

۵. واریانت‌های ژن NOD2/CARD15:

a. با بیماری کرون و کولیت اولسراتیو مرتبط هستند

b. می‌تواند موجب افزایش ۴۰ برابری خطر بیماری شود

c. پس از نقشه برداری ژن روی کروموزوم ۱۶p۱۲ توسط کلون سازی موضعی شناسایی شدند.

d. منجر به درمان‌های جدید شده است

e. در جمعیت عمومی بسیار نادر هستند

فصل ۱۱: غربالگری بیماری‌های ژنتیکی

۱.

a. مطالعـــات غیرفعال‌ســـازی کروموزوم X ابـــزار مفیدی برای شناسایی زنان ناقل برخی از بیماری‌های وابسته به X فراهم می‌کند.

b. علائم بالینـــی قابل اعتماد برای تشـــخیص بیشـــتر ناقلین بیماری‌های وابسته به X وجود ندارد.

c. واریانت‌های توالی DNA تا زمانی که پلی‌مورفیک نباشند در غربالگری هدفمند مفید و سودمند هستند.

d. غربالگری شنوایی به طور معمول از ۱۲ ماهگی شروع می‌شود.

e. به منظـــور غربالگری اعضای خانواده، باید فرصت‌هایی برای ذخیره‌ســـازی نمونه DNA از پروباندهای دارای بیماری‌های کشنده در نظر گرفته شود.

۲.

a. بیماران مبتلا به توبروز اســـکلروزیس پیش علائمی، همیشه دارای راش‌های مشخصه صورت می‌باشند.
b. همیشـــه نوروفیبروماتوز نـــوع ۱ را به‌دلیل اینکه یک بیماری دارای نفوذپذیری کامل است را تا ۲ سالگی می‌توان تشخیص داد.
c. آزمایش‌های بیوشـــیمیایی به عنـــوان آزمایش‌های ژنتیکی تشخیصی نباید در نظر گرفته شوند.
d. تصویربـــرداری رزونانـــس مغناطیســـی از نخـــاع کمری در تشخیص سندرم مارفان ممکن است مفید باشد.
e. آزمایش ژنتیکی پیش‌بینی کننده همیشه باید با آنالیز مستقیم ژن انجام شود.

۳.

a. برنامه‌های غربالگری جمعیت باید به طور قانونی اجرا شود.
b. در صـــورت وجود نوعـــی درمان یا پیشـــگیری از بیماری‌ها، برنامه‌های غربالگری جمعیت باید ارائه شود.
c. حساسیت یک آزمایش به میزانی اشاره دارد که آزمایش فقط افراد مبتلا را تشخیص می‌دهد.
d. ارزش پیش‌بینی کننـــده مثبت یک آزمایـــش غربالگری به نسبت آزمایش‌های مثبت که مثبت واقعی هستند اشاره دارد.
e. اگر برای یک بیماری با تاخیر در ســـن بـــروز درمان موثری وجود نداشـــته باشد، آزمایشات ژنتیکی پیش‌بینی‌کننده باید با دقت زیادی انجام شود.

۴.

a. درصد بالایـــی از افرادی کـــه تحت آزمایـــش حاملین قرار می‌گیرند، نمی‌توانند نتیجه خود را به درستی به خاطر بسپارند.
b. غربالگری ناقلین برای فیبروز کیســـتیک مفیدترین برنامه در میان یونانی‌های قبرسی است.
c. احتمال آزمایش غربالگری که منجر به تبعیض شـــغلی شود، نگرانی عمده‌ای نیست.
d. غربالگری نوزادان برای دیســـتروفی عضلانی دوشن، امید به زندگی را بهبود می‌خشد.
e. غربالگری نوزادان برای فیبروز کیستیک یک آزمایش مبتنی بر DNA است.

۵.

a. غربالگـــری نوزادان برای بیماری هموکروماتوز، شـــایع ترین بیماری مرتبط با جهش ژنی ارثـــی در جمعیت‌های اروپایی، یک برنامه مدیریتی ملی در بریتانیا است.
b. غربالگری پیش از علائم در کودکان از نظر شروع بیماری‌های ژنتیکی در بزرگسالی تصمیمی است که توسط والدین گرفته می‌شود.
c. غربالگری نوزادان بـــرای فنیل کتونوری و کم کاری تیروئید مادرزادی از قدیمی‌ترین برنامه‌های غربالگری هستند.
d. غربالگری برای نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط بخشی از برنامه غربالگری لکه‌های خونی نوزادان است.
e. ثبت ژنتیکی عمدتاً برای هدف‌های تحقیق انجام می‌شود.

فصل ۱۲: هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها

۱. در ارتباط با هموگلوبین‌های مختلف (Hbs):

a. زنجیـــره هموگلوبین جنینی γ، به طور قابل توجهی با زنجیره β بالغین متفاوت است.
b. زنجیره‌هـــای هموگلوبین β، α و γ همگـــی در طول زندگی جنینی بیان می‌شوند.
c. زنجیره‌های α بسیار زیادی در α تالاسمی وجود دارد.
d. Hb Barts نوعی از تالاسمی بتا است.
e. ناقلین β تالاسمی اغلب از کم خونی علامت دار رنج می‌برند.

۲. در مورد بیماری سلول داسی شکل:

a. اثر داســـی شـــکل گلبول‌های قرمز خـــون در نتیجه اتصال هموگلوبین غیر طبیعی به غشای گلبول قرمز است.
b. ترومبوزهای تهدید کننده حیات ممکن است رخ دهند.
c. تفـــاوت HbS با HbA طبیعی در یک جایگزینی اســـید آمینه منفرد است.
d. انفارکتوس طحال ممکن اســـت رخ دهـــد، اما دارای عواقب بالینی کمی می‌باشد.
e. جهش‌هـــای نقطه‌ای (بدمعنـــی) علت معمـــول هموگلوبین غیرطبیعی در بیماری‌های داسی شکل هستند.

۳. در مورد واریانت‌های هموگلوبین (Hb):

a. بسیاری از واریانت‌های Hb بی ضرر می‌باشند.
b. انواع جهش در هموگلوبینوپاتی‌ها بسیار محدود می‌باشد.
c. در تالاسمی‌ها، هیپوپلازی مغز استخوان رخ می‌دهد.
d. در تالاسمی‌ها، Hb تمایل غیر طبیعی به اکسیژن را نشان می‌دهد.
e. در برخی از تالاسمی‌ها، افزایش همولیز گلبول‌های قرمز رخ می‌دهد.

۴. در مورد هموگلوبین (Hbs) در طول زندگی:
a. تداوم Hb جنینی در بزرگسالی یک بیماری اکتسابی و نه ارثی است.
b. در طول زندگی جنینی، این کبد است که بیشتر هموگلوبین بدن را تولید می‌کند.
c. مغز استخوان در تولید هموگلوبین قبل از تولد نقشی ندارد.
d. کبد تا سال دوم زندگی پس از تولد به تولید Hb ادامه می‌دهد.
e. تداوم Hb جنینی در بزرگسالی یک بیماری خوش خیم می‌باشد.

فصل ۱۳: ایمونوژنتیک

۱. در ارتباط با کمپلمان:
a. آبشار کمپلمان فقط با اتصال آنتی بادی و آنتی ژن فعال می‌شود.
b. نقص مهارکننده C1 می‌تواند به فعال شدن کمپلمان از طریق مسیر کلاسیک منجرشود.
c. سطح C3 در ادم آنژینوروتیک ارثی کاهش می‌یابد.
d. کمپلمان به طور مستقیم در حمله به میکروارگانیسم‌ها کمک می‌کند.
e. کمپلمان عمدتاً در ماتریکس داخل سلولی یافت می‌شود.

۲. در ایمونولوژی:
a. مولکول ایمونوگلوبولین از شش زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده است.
b. ژن‌های زنجیره‌های مختلف ایمونوگلوبولین سبک و سنگین در ژنوم انسان نزدیک به هم هستند.
c. خویشاوندان نزدیک بهترین اهداکنندگان عضو می‌باشند زیرا احتمالاً در هاپلوتیپ‌های یکسان اشتراک دارند.
d. DNA کد کننده زنجیره سبک κ شامل چهار ناحیه مجزا می‌باشد.
e. تنوع گیرنده‌های آنتی ژن سطح سلول T را می‌توان با فرآیند تنوع ایمونوگلوبولین مقایسه کرد.

۳. در بیماری ایمونولوژیکی و ایمنی:
a. انتقال آنتی‌بادی‌ها از طریق جفت مادر به نوزادان تقریباً ۱۲ ماه ایمنی ایجاد می‌کند.
b. نقص ایمنی مرکب شدید (SCID) وابسته به X تقریباً ۵٪ تا ۱۰٪ از تمام موارد SCID را تشکیل می‌دهد.
c. SCID، علی رغم نامش، همیشه یک بیماری شدید نیست.
d. در اشکال مختلف SCID همیشه یک ناهنجاری سلول T وجود دارد.
e. بیماری گرانولوماتوز مزمن یک ناهنجاری در ایمنی هومورال است.

۴. در بیماری‌های ایمونولوژیک شایع:
a. سندرم DiGeorge/Sedláčková یک بیماری اولیه در عملکرد سیستم ایمنی می‌باشد.
b. عفونت‌های باکتریایی فرصت‌طلب شدید در سندرم دی جورج غیرمعمول هستند.
c. تشخیص پیش از تولد ژنتیکی برای نقص ایمنی متغیر رایج امکان پذیر است.
d. اختلالات خودایمنی به دنبال توارث اتوزومال غالب است.
e. بررسی عملکرد سیستم ایمنی در هر کودکی که دارای نارسایی رشد می‌باشد باید در نظر گرفته شود.

فصل ۱۴: مبنای ژنتیکی سرطان.. و ژنتیک سرطان

۱. در ارتباط با مکانیسم‌های ژنتیکی عامل سرطان:
a. جابجایی کروموزوم می‌تواند از طریق تغییر فعالیت انکوژن به سرطان منجر شود.
b. انکوژن‌ها شایع‌ترین شکل ژن‌های مستعد کننده هستند که منجر به ابتلا به سندرم‌های سرطان ارثی می‌شوند.
c. ممکن است نقص در آپاپتوز به تومورزایی منجر شود.
d. فقدان هتروزیگوسیتی اصطلاح دیگری برای یک رویداد جهشی در یک انکوژن است.
e. برای ایجاد سرطان کولورکتال یک جهش در ژن APC کافی می‌باشد.

۲. در سندرم‌های سرطان خانوادگی:

a. فرضیه دو ضربه‌ای پیش بینی می‌کند که وقتی هر دو کپی از یک ژن حیاتی جهش یافته باشند، تومور ایجاد می‌شود.
b. جهش TP53 فقط در سندرم Li Fraumeni مشاهده می‌شود.
c. پروتوآنکوژن RET در تمام اشکال نئوپلازی چندگانه اندوکرینی ایفای نقش می‌کند.
d. افراد مبتلا به پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی باید غربالگری فوقانی مجاری گوارش را انجام دهند.
e. سرطان اندومتریال یکی از ویژگی‌های سندرم لینچ می‌باشد.

۳. در سندرم‌های سرطان خانوادگی:

a. سرطان تیروئید یک خطر در سندرم Bannayan Riley Ruvalcaba است.
b. مردانی که جهش رده زایشی در BRCA۲ دارند در معرض خطر افزایش‌یافته ابتلا به سرطان پروستات هستند.
c. اساس ژنتیکی تمام سرطان‌های پستان خانوادگی در حال حاضر به خوبی مشخص شده است.
d. سرطان پستان خانوادگی معمولاً دارای نفوذپذیری کاملی است.
e. برای مردان مبتلا به سرطان پروستات، ۳ درصد از خویشاوندان درجه اول مرد به طور مشابه تحت تأثیر قرار گرفته و مبتلا می‌باشند.

۴. در سندرم‌های سرطان خانوادگی:

a. مدولوبلاستوما یک تومور شایع در بیماری ون هیپل لینداو است.
b. فئوکروموسیتوم اغلب در سندرم گورلین دیده می‌شود.
c. در سندرم پتز جگرز و سندرم لینچ خطر ابتلا به سرطان تخمدان وجود دارد.
d. تظاهرات پوستی در سندرم پتز جگرز، سندرم گورلین و سندرم لینچ رخ می‌دهد.
e. در دو سوم موارد سندرم لینچ، ژن مستعد کننده ناشناخته می‌باشد.

۵. در پیشگیری و غربالگری سرطان:

a. غربالگری سرطان کلیه در بیماری ون هیپل لینداو توصیه می‌شود.
b. ماموگرافی، سرطان پستان را در دوران پیش از یائسگی راحت تر از زنان یائسه تشخیص می‌دهد.
c. غربالگری رتینوبلاستوما باید از سال دوم زندگی شروع شود.
d. غربالگری کولونوسکوپی تنها زمانی نشان داده می‌شود که معیارهای آمستردام در خویشاوندان مبتلا به سرطان کولورکتال برآورده شود.
e. جراحی پیشگیرانه در پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی و زنان مثبت از نظر دارا بودن جهش BRCA1 به شدت اندیکاسیون دارد.

فصل ۱۵: فارماکوژنومیک، پزشکی شخصی، و درمان بیماری‌های ژنتیکی

۱. داروهای تیوپورین که برای درمان سرطان خون (leukemia) استفاده می‌شود:

a. شامل ۶ مرکاپتوپورین، ۶ تیوگوانین و آزاتیوپرین است.
b. همچنین برای سرکوب سیستم ایمنی استفاده می‌شود.
c. در ۱% تا ۲% بیماران ممکن است سمی باشد.
d. می‌تواند عوارض جانبی جدی داشته باشد.
e. توسط تیوپورین متیل ترانسفراز متابولیزه می‌شوند.

۲. آنزیم‌های کبدی که نشان دهنده تنوع ژنتیکی در بیان می‌باشند و از این رو بر پاسخ‌های داروها تأثیر می‌گذارند عبارتند از:

f. UDP گلوکورونوزیل ترانسفراز
g. O-استیل ترانسفراز
h. الکل دهیدروژناز
i. CYP2D6
j. CYP2C9

۳. نمونه‌هایی از بیماری‌هایی که در آنها درمان ممکن است تحت تأثیر فارماکوژنومیک باشد عبارتند از:

a. دیابت جوانان با سن بروز در بلوغ (MODY)، زیرگروه گلوکوکیناز
b. MODY، زیرنوع HNF ۱α
c. عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)
d. صرع
e. توبر کلوزیس

۴. روش‌هایی که در حال حاضر برای درمان بیماری‌های ژنتیکی استفاده می‌شوند عبارتند از:

a. ژن درمانی سلول زایشی
b. پیوند سلول‌های بنیادی
c. جایگزینی آنزیم/پروتئین
d. محدودیت رژیم غذایی
e. ترمیم درجای جهش‌ها توسط مکانیسم‌های ترمیم DNA سلولی

۵. ژن درمانی ممکن است توسط:
a. لیپوزوم‌ها
b. ویروس‌های وابسته به آدنو
c. الیگونوکلئوتیدهای آنتی سنس
d. لنتی ویروس‌ها
e. تزریق DNA پلاسمید

۶. ژن درمانی با موفقیت در درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های زیر استفاده شده است:
a. فیبروز کیستیک (CF)
b. نقص ایمنی مرکب شدید وابسته به X
c. بیماری سلول داسی شکل
d. هموفیلی
e. نقص آدنوزین دآمیناز

۷. روش‌های ژن درمانی بالقوه برای سرطان عبارتند از:
a. مهار پروتئین‌های ادغامی
b. تحریک سیستم ایمنی بدن
c. افزایش بیان فاکتورهای رگ زایی
d. تداخل RNA
e. الیگونوکلئوتیدهای آنتی سنس

فصل ۱۶: ناهنجاری‌های مادرزادی، سندرم‌های بدشکلی و ناتوانی یادگیری

۱.
a. تقریباً ۵ درصد از مرگ و میر نوزادان ناشی از ناهنجاری‌های مادرزادی است.
b. حداقل نیمی از سقطهای خود به خودی دارای اساس ژنتیکی می‌باشند.
c. یک ناهنجاری مادرزادی عمده تقریباً از هر ۲۰۰ نوزاد ۱ نوزاد را تحت تأثیر قرار می‌دهد و مبتلا می‌کند.
d. پاچنبری موضعی نمونه‌ای از از هم گسیختگی در تکوین طبیعی داخل رحمی می‌باشد.
e. ناهنجاری‌های چندگانه و متعدد گاهی نتیجه یک توالی است.

۲.
a. سندرم داون را باید به طور دقیق تر »همراهی داون« نامید.
b. سندرم سوتوس، مانند سندرم داون، ناشی از یک ناهنجاری کروموزومی است.
c. اسپینا بیفیدا تقریباً ۲ مورد از هر ۱۰۰۰ تولد را تحت تأثیر قرار می‌دهد.
d. بیماری کلیه پلی کیستیک نوزادی مثالی از یک بیماری با الگوهای وراثتی متفاوت می‌باشد.
e. هولوپروزسفالی مثالی از یک بیماری با الگوهای وراثتی مختلف می‌باشد.
f. ۳.
g. امبریوپاتی تالیدومید نمونه‌ای از از هم گسیختگی در تکوین طبیعی داخل رحمی است.
h. ممکن است پاچنبری نتیجه آژنزی کلیه باشد.
i. نقص اندام‌ها از ویژگی‌های سندرم والپروات جنینی نیست.
j. ناهنجاری‌های متقارن معمولاً در دیسپلازی ظاهر می‌شوند.
k. نقایص مادرزادی در ۱۰ درصد موارد غیر قابل توضیح است.

۴. در ارتباط با تأثیرات مادر بر تکوین جنین:
a. عفونت مادرزادی می‌تواند منجر به نابینایی و ناشنوا شدن یک فرد شود.
b. سه ماهه دوم حاملگی خطرناک ترین زمان برای قرار گرفتن جنین در معرض عفونت‌های مادری است.
c. نقایص ستون مهره‌ها می‌تواند نتیجه دیابت شیرین درمان نشده در سه ماهه اول حاملگی باشد.
d. پلی مورفیسم در ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز همیشه با افزایش خطر نقایص لوله عصبی همراه است.
e. از علائم‌های سندرم نونان و سرخجه مادرزادی تنگی دریچه ریوی است.

۵. در بیماری‌هایی که اغلب غیر مندلی هستند:
a. شکاف لب کام بیشتر از ۱ در ۱۰۰۰ تولد رخ می‌دهد.
b. همراهی‌ها به طور کلی خطر عود مجدد بالایی دارند.
c. خطر عود مجدد یک بیماری چند عاملی را معمولاً می‌توان با

بررسی کردن شجره نامه خانوادگی بیمار تعیین کرد.

d. یکی از علل هولوپروزنسفالی نقص متابولیک است.

e. بیماری قلبی مادرزادی از هر ۱۰۰۰ نوزاد ۱ نفر را تحت تاثیر قرار می‌دهد و مبتلا می‌کند.

فصل ۱۷ : اختلالات کروموزومی

۱. در ارتباط با آنیوپلوئیدی‌ها:

a. تعداد کروموزوم‌ها در انسان پس از کشف ساختار DNA شناسایی شد.

b. کاریوتایپ سندرم ترنر شایع‌ترین ناهنجاری تک کروموزومی در سقط‌های خودبخودی است.

c. میزان سقط جنین در سندرم داون مشابه همین میزان در جنین‌های از نظر کاریوتایپی طبیعی است.

d. اکثر نوزادان مبتلا به سندرم داون از مادرانی متولد می‌شوند که کمتر از ۳۰ سال سن دارند.

e. همه کودکان مبتلا به سندرم داون باید به مدرسه استثنایی بروند.

۲. در ارتباط با ناهنجاری‌های کروموزومی رایج:

f. امید به زندگی کودکان مبتلا به تریزومی ۱۸ (سندرم ادوارد) حدود ۲ سال می‌باشد.

g. 47,XXY مردان بارور هستند.

h. منشا سندرم ترنر 45,X می‌تواند در میوز پدری باشد.

i. همه افراد مبتلا به سندرم آنجلمن دارای یک حذف در کروموزوم ۱۵q هستند که با آنالیز هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای ریزآرایه قابل تشخیص می‌باشد.

j. سندرم دی جورج ناشی از نوترکیبی همولوگ ناجور بین توالی‌های DNA تکراری مجاور هم است.

۳. در بیماری‌های ریز حذفی:

a. در بزرگسالان مبتلا به سندرم ویلیامز مشکلات عروقی زودهنگام مشاهده می‌شود.

b. بیماری قلبی مادرزادی یکی از ویژگی‌های سندرم پرادر ویلی و اسمیت مگنیس است.

c. جایگاه تومور ویلمز روی کروموزوم ۱۳ قرار دارد.

d. ممکن است آنیریدیا ناشی از یک جهش ژنی یا یک ریزحذف کروموزومی باشد.

e. ممکن است رفتار کودک به تشخیص سندرم بدشکی کمک کند.

۴.

a. سندرم کلاین فلتر تقریباً ۱ نفر از هر ۱۰۰۰۰ تولد پسر را تحت تأثیر قرار داده و مبتلا می‌کند.

b. مشکلات یادگیری در سندرم کلاین فلتر شایع است.

c. موزاییسم کروموزومی معمولاً در سندرم ترنر دیده می‌شود.

d. زنان با کاریوتایپ 47,XXX نابارور هستند.

e. سندرم‌های شکستگی کروموزوم می‌توانند باعث ایجاد سرطان شوند.

۵.

a. در سندرم X شکننده، اندازه تکرارهای سه نوکلئوتیدی با انتقال از پدر به دختر به طور قابل توجهی تغییر نمی‌کند.

b. سندرم X شکننده یک بیماری واحد و کاملاً مشخص و شناسایی شده است.

c. دخترانی که فتق اینگوینال (کشاله ران) دو طرفه دارند باید در آن‌ها از نظر کروموزومی آزمایش صورت گیرد.

d. برای تشخیص سندرم X شکننده در دختران، کاریوتایپینگ طبیعی روش خوبی است.

e. آنالیز ریزآرایه هیبریداسیون ژنومی مقایسه ای، عدم تعادل ژنتیکی را در تقریباً ۵۰ درصد از کودکان مبتلا به اختلالات عصبی تکوینی تشخیص می‌دهد.

فصل ۱۸ : نقایص متابولیسمی مادرزادی

۱. در هایپرپلازی مادرزادی آدرنال:

a. ممکن است زنان مردانگی و اندام تناسلی مبهم را نشان دهند.

b. ممکن است مردان عدم مردانگی و اندام تناسلی مبهم نشان دهند.

c. نقص مینرالوکورتیکوئیدها تهدید کننده حیات می‌تواند باشد.

d. درمان در دوران کودکی مورد نیاز است اما معمولاً در بزرگسالی انجام نمی‌شود.

e. باروری اساساً در زنان مبتلا، تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد.

۲. فنیل کتونوری:

a. تنها علت افزایش سطح فنیل آلانین در دوره نوزادی است.

b. نیاز به درمان مادام العمر دارد.

c. عامل صرع و اگزما است.

d. منجر به کاهش سطح ملانین می‌شود.

e. بخشی از همان مسیر تولید کلسترول است.

۳. هپاتومگالی ویژگی مهم در کدام یک از موارد زیر است:

a. سندرم هورلر

b. بیماری‌های ذخیره گلیکوژن
c. ناهنجاری‌های متابولیسم پورفیرین
d. بیماری نیمن-پیک
e. گالاکتوزمی

۴. در ارتباط با بیماری‌های میتوکندریایی:
a. همه از وراثت مادری پیروی می‌کنند.
b. رنگدانه‌های شبکیه و دیابت هر دو می‌توانند از علائم این بیماری باشند.
c. کمتر از ۵۰ محصول ژنی از ژنوم میتوکندری وجود دارد.
d. بیماری لی Leigh همیشه در اثر جهش نقطه‌ای یکسان ایجاد می‌شود.
e. ژن سندرم بارت شناخته شده است اما مسیر متابولیک نامشخص می‌باشد.

۵. در ارتباط با بیماری‌های متابولیکی:
a. چرخه کارنیتین و اسیدهای چرب با زنجیره بلند به هم مرتبط هستند.
b. یک جهش نقطه‌ای توضیح دهنده بیشتر موارد نقص آسیل CoA دهیدروژناز زنجیره متوسط می‌باشد.
c. بیماری‌های پراکسیزومال شامل بیماری منکس و بیماری ویلسون است.
d. ممکن است نقایص مادرزادی متابولیسمی همراه با هیپوتونی و اسیدوز باشد.
e. آزمایش X ray فاقد ارزش می‌باشد در تشخیص نقایص مادرزادی متابولیسمی.

فصل ۱۹: بیماری‌های تک ژنی اصلی

۱. بیماری هانتینگتون (HD):
a. در HD، اگر ژن از مادر مبتلا منتقل شود، سن بروز بیماری زودتر مشاهده می‌شود در فرزندان، این حالت بیشتر از پدر مبتلا است.
b. در HD، کسانی که هموزیگوت برای جهش هستند، شدیدتر از کسانی که هتروزیگوت هستند تحت تاثیر قرار نمی‌گیرند.
c. از آغاز HD، میانگین طول مدت بیماری تا یک مراحل پایانی ۳۵ سال است.
d. در HD، ممکن است عدم نفوذپذیری بیماری با آلل‌های غیر طبیعی تکرارهای سه نوکلئوتیدی کم همراه باشد.
e. اختلال شناختی و زوال عقل از علائم اولیه HD علامت دار هستند.

۲. دیستروفی میوتونیک:
a. یکی از علائم دیستروفی میوتونیک بی‌خوابی است.
b. یکی از علل هایپرتونی نوزادان دیستروفی میوتونیک می‌باشد.
c. اثرات بالینی دیستروفی میتونیک از طریق RNA ایجاد می‌شوند.
d. نقایص هدایت قلبی یکی از علائم دیستروفی میوتونیک و کانالوپاتی یونی است.
e. در دیستروفی میوتونیک نوع ۲، مانند دیستروفی میوتونیک نوع ۱، عمدتاً این بیماری به دلیل افزایش یک توالی تکرار شونده سه نوکلئوتیدی در DNA ایجاد می‌شود.

۳.
a. در فیبروز کیستیک جهش R117H شایع ترین جهش در شمال اروپا است.
b. در ژن CFTR یک پلی مورفیسم اصلاح کننده درون ژنی بر فنوتیپ تأثیر می‌گذارد.
c. کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک بیشتر در اثر جهش در ژن‌های کد کننده کانال‌های یونی ایجاد می‌شود.
d. بسیاری از دیستروفی‌های عضلانی وراثتی مختلف را می‌توان به کمپلکسی که شامل دیستروفین (جهش یافته در دیستروفی‌های عضلانی دوشن و بکر) مرتبط دانست.
e. مشکلات یادگیری بخشی از آتروفی عضلانی-نخاعی می‌باشد.

۴.
a. فیبروز کیستیک و هموفیلی بعید است که کاندیدهایی برای ژن درمانی باشند.
b. یک نسبت غیر طبیعی عرض به طول به تنهایی یکی از علائم اصلی سندرم مارفان می‌باشد.
c. نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1) اغلب برخی از نسل‌ها را نادیده می‌گیرد.
d. یکی از علائم هر دو سندرم NF1 و مارفان می‌تواند اسکولیوز باشد.
e. آب مروارید می‌تواند یکی از علائم NF1 باشد اما نوروفیبروماتوز نوع ۲ را شامل نمی‌شود.

۵. در ارتباط با بیماری عصبی-عضلانی:

a. نوروپاتی حرکتی-حسی توارثی (HMSN) نوع I و II به یک دسته بندی ژنتیکی اشاره دارد.
b. HMSN از تمام الگوهای وراثتی اصلی می‌تواند پیروی کند.
c. غلاف عصبی، به جای خود عصب، در رایج ترین شکل HMSN تغییر می‌کند.
d. تخمین سطح کراتین کیناز و سطح فاکتور VIII به ترتیب برای شناسایی ناقلین دیستروفی دوشن و هموفیلی A خوب و سودمند است.
e. سندرم بروگادا (Brugada syndrome) یکی از انواع آتروفی عضلانی نخاعی است.

فصل ۲۰: آزمایشات پیش از تولد و ژنتیک باروری

۱. در آزمایشات پیش از تولد:

a. آمنیوسنتز به طور معمول در دوران بارداری در زمان زودتری انجام می‌شود.
b. سلول‌های رشد یافته از آمنیوسنتز صرفاً از پوست جنین منشا می‌گیرند.
c. نمونه برداری از پرزهای کوریونی یک روش بی خطر و ایمن در هفته ۹ حاملگی است.
d. کاریوتایپ از بافت پرزهای کوریونی همیشه بازتاب واقعی کاریوتیپ در جنین متولد نشده خواهد بود.
e. اسکن ناهنجاری جنین با سونوگرافی در هفته ۱۵ بارداری قابل اعتماد است.

۲. در مورد مارکرهای پیش از تولد:

a. در حاملگی‌های سندرم داون، سطح سرمی گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG) معمولاً افزایش می‌یابد.
b. غلظت آلفا فیتوپروتئین (αFP) در سرم مادر، در حاملگی‌های سندرم داون معمولاً کاهش می‌یابد.
c. در حاملگی‌های تریزومی ۱۸، مارکرهای سرم مادری مانند حاملگی‌های سندرم داون عمل می‌کنند.
d. حدود ۹۵ درصد از حاملگی‌های سندرم داون با تعیین سن مادر، سطح سرمی αFP و hCG و شفافیت نوکال (گردن) جنین تعیین می‌شوند.
e. حاملگی‌های دوقلو دلیل افزایش سطح سرمی αFP مادر است.

۳.

a. دقت تعیین جنسیت جنین با آزمایش پیش از تولد غیر تهاجمی، نمونه DNA جنین فاقد سلول جنینی در گردش خون مادر کمتر از ۹۰ درصد است.
b. ناهنجاری‌های کروموزومی علت اصلی شفافیت نوکال غیرطبیعی است.
c. روده اکوژنیک جنین در اولتراسونوگرافی یک عامل خطر برای فیبروز کیستیک است.
d. برای زوجی که یک فرزند مبتلا به سندرم داون دارند، خطر حاملگی بعدی معمولاً افزایش زیادی ندارد.
e. کروموزوم‌های مارکر خانوادگی معمولاً از نظر بالینی مهم نیستند.

۴. در کمک باروری:

a. لقاح مصنوعی از طریق اهدا کننده روشی است که نیازی به مجوز از سازمان لقاح و جنین شناسی انسانی (در انگلستان) ندارد.
b. جایگزینی(جانشینی) رحم در بریتانیا غیرقانونی است.
c. برای تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی، لقاح تخمک با تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم صورت می‌گیرد.
d. میزان موفقیت یک چرخه لقاح آزمایشگاهی (IVF)، از نظر بچه‌دار شدن، ۶۰% است.
e. آتروفی عضلانی-نخاعی را می‌توان با تشخیص غیر تهاجمی پیش از تولد تشخیص داد.

۵.

a. خطر ابتلا به بیماری‌های ژنتیکی در کودکانی که برای پدران تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم صورت گرفته مبتلا متولد می‌شوند، افزایش می‌یابد.
b. اسپرم یک اهداکننده ممکن است تا ۲۵ بار استفاده شود.
c. کودکانی که با لقاح مصنوعی از طریق اهدا کننده متولد می‌شوند، به اندازه کودکانی که به فرزند خواندگی پذیرفته می‌شوند در مورد والدین بیولوژیکی خود می‌توانند اطلاعات بیشتری کسب کنند.
d. تشخیص پیش از تولد غیر تهاجمی بر روی DNA آزاد فاقد سلول جنینی در گردش خون مادر قرار است جایگزین سایر

اشکال آزمایش و غربالگری پیش از تولد شود.

e. ناباروری از هر ۲۰ زوج یک نفر را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

فصل ۲۱: مشاوره ژنتیک

۱.

a. فردی که به دنبال مشاوره ژنتیکی است، پروباند خوانده می‌شود.

b. رتینیت پیگمانتوزا عمدتاً از یک الگوی توارث پیروی می‌کند.

c. مشاوره ژنتیک، همه چیز در مورد خطرات عود مجدد بیماری است.

d. عقیده خود مشاور در مورد یک انتخاب دشوار همیشه سودمند است.

e. مشاوره خوب نباید با توانایی بیمار در به خاطر سپردن خطرات ژنتیکی سنجیده شود.

۲.

a. احتمال داشتن نوزادان با ناهنجاری‌های مادرزادی در ازدواج کازین‌های درجه اول ۱۰ برابر بیشتر از جمعیت عمومی است.

b. به طور متوسط، پدربزرگ-مادربزرگ و نوه با هم در ژن‌هایشان مشترک می‌باشند.

c. روابط نامشروع محارم عملاً همیشه منجر به مشکلات یادگیری شدید در فرزندان می‌شود.

d. هم‌خونی را باید بسیار غیرعادی دانست.

e. هم‌خونی (Consanguinity) منحصراً به ازدواج کازین‌ها اشاره دارد.

۳.

a. بیماری‌های ژنتیکی حوادث طبیعی هستند، بنابراین احساس گناه در این موارد نادر است.

b. مشاوره ژنتیکی واضح تصمیمات باروری بیماران را تقریباً در همه موارد تغییر می‌دهد.

c. احتمال اینکه اولین فرزند متولد شده از کازین‌های درجه اول به یک بیماری اتوزومال مغلوب ناشی از یک جهش ژن مضر به ارث رسیده از پدربزرگ و مادربزرگ مبتلا شود، است.

d. انجام آزمایشات ژنتیکی کودکان در موارد فرزندخواندگی بسیار بیشتر از کودکانی است که با والدین اصلی خود بزرگ شده‌اند.

e. با توجه به اینکه ژنتیک پزشکی مدرن از نظر فنی و تکنیکی بسیار پیچیده است، گروه‌های حمایت از بیماران ارزش کمی دارند.

سوالات مبتنی بر موارد مشاهده شده

فصل ۶: الگوهای وراثت

مورد ۱

مردی ۳۴ ساله در چند سال گذشته دچار اسپاسم عضلانی (spasticity) در پاهای خود شده است و خانواده وی متوجه برخی مشکلات حافظه و تغییر رفتار در آن شده‌اند. او رفلکس یا واکنش‌های غیرارادی محیطی بسیار سریعی دارد. او به همراه مادرش به کلینیک ژنتیک مراجعه کرده و در معاینات مشخص شد که او رفلکس‌های محیطی شدیدی دارد اما هیچ شکایت و نارضایتی‌ای از سلامت خود ندارد. مشخص می‌شود که پدر وی ممکن است دچار مشکلاتی مشابه پسرش در جوانی بوده، اما او در سن ۲۵ سالگی در یک تصادف جاده‌ای جان باخت.

۱. کدام الگوهای وراثت باید در این سناریو در نظر گرفته شوند؟

۲. چه احتمالات تشخیصی باید در نظر گرفته شود؟

مورد ۲

یک زوج قبل از تشکیل خانواده برای مشاوره ژنتیک اقدام می‌کنند. هر دو مبتلا به ناشنوایی حسی عصبی مادرزادی نسبتاً شدید می‌باشند. مرد تنها فرد مبتلا در خانواده خود است، که یک خواهر او دارای شنوایی طبیعی می‌باشد، و زن دو خواهر و برادر دارد، که برادر وی تشخیص ناشنوایی مشابه دارد و دیگر اعضای خانواده سالم هستند.

۱. چه اطلاعات دیگری ممکن است قبل از بحث در مورد خطرات احتمالی ژنتیکی مفید باشد؟

۲. اگر همه تحقیقات و بررسی‌های اضافی طبیعی باشد، چه الگوهای وراثتی و در نتیجه خطراتی برای فرزندان آینده باید در نظر گرفته شود؟

مورد ۳

زوجی فرزندی دارند که در اوایل کودکی پس از ترومای جزئی دچار تعدادی شکستگی در استخوان‌ها شده است و به آنها گفته می‌شود که احتمالاً یک شکل خفیف از استئوژنز ایمپرفکتا است. والدین خود دچار شکستگی در دوران کودکی نشده‌اند، با این وجود به دلیل اینکه فرزند دیگر آنها دچار شکستگی می‌شود، به آنها گفته می‌شود که الگوی وراثت بیماری اتوزومی مغلوب است. این شامل توضیحی است مبنی بر اینکه بعید است که کودکان مبتلا در آینده فرزندان بیمار داشته باشند.

۱. آیا اطلاعاتی که به والدین داده می‌شود صحیح است؟
۲. اگر نه، محتمل ترین الگـــوی وراثت و توضیح برای عود مجدد شکستگی در خواهر و برادر چیست؟

فصل ۷: جمعیت و ژنتیک محاسباتی

مورد ۱

بروز یک بیمـــاری اتوزومال مغلوب خـــاص در جمعیت A تقریباً ۱ در ۱۰۰۰۰ اســـت، در حالی که در جمعیت B بروز همان بیماری بسیار بیشـــتر تقریباً ۱ در ۹۰۰ است. مردی از گروه A و یک زن از گروه جمعیت B قصد ازدواج و تشکیل خانواده را دارند. آنها با آگاهی از بروز و شیوع نسبتاً بالای این بیماری در جمعیت B، به دنبال مشاوره ژنتیکی هستند.

۱. چه سؤالات اساسی باید از هر کدام پرسیده شود؟
۲. بر اساس استفاده از تعادل هاردی واینبرگ، خطر بروز این بیماری در اولین بارداری برای آن‌ها چقدر است؟

مورد ۲

نوروفیبروماتوز نوع ۱ یک بیماری نسبتاً شایع مندلی است. در یک بررســـی جمعیتی از ۵۰۰۰۰ نفر در یک شـــهر، ۱۲ مورد شناسایی شد که از این تعداد ۸ مورد متعلق به یک خانواده مبتلا بزرگ هستند.

۱. بر اساس این ارقام، نرخ جهش در ژن نوروفیبرومین چقدر است؟
۲. برخی از محدودیت‌های مربوط به ارزش نرخ جهش محاسبه شده را در یک بررسی مانند این نام ببرید.

فصل ۸: محاسبه خطر

مورد ۱

در شـــجره نامه نشان داده شده، دو کازین با یکدیگر ازدواج کرده و تشکیل خانواده داده‌اند. با این حال، عمو/دائی آن‌ها سال‌ها پیش بر اثر سندرم هورلر که یکی از موکوپلی ساکاریدوزها و یک نقص مادرزادی متابولیســـمی با الگوی تـــوراث اتوزومال مغلوب می‌باشد درگذشته است.

۱. خطر ابتلای اولین فرزند این زوج به ســـندرم هورلر چقدر است؟
۲. آیا می‌تـــوان چیزی بیش از ارقـــام خطر به این زوج ارائه کرد؟

مورد ۲

یـــک زن دارای یک برادر و یک دائی مبتلا به هموفیلی A می‌باشـــد. او خود دارای دو پسر سالم بوده و مایل است فرزندان بیشتری داشته باشد. او به یک کلینیک ژنتیک ارجاع داده شده تا در مورد میزان خطر و گزینه‌ها صحبت کند.

۱. صرفاً بر اســـاس اطلاعات داده شده، خطر ناقل بودن زن برای هموفیلی A چقدر است؟
۲. آیا برای تغییر میزان خطر او می‌توان کاری انجام داد؟

فصل ۹: ژنتیک تکاملی و تکوین

مورد ۱

یک کودک ۲ ســـاله به دلیل دور ســـر بزرگ بالای صدک ۹۷، اگرچـــه به موازات خطوط صدک در حال رشـــد اســـت، به متخصصان ژنتیک ارجاع داده شـــده. والدین در مورد میزان خطر عود مجدد خواهان کســـب اطلاعات می‌باشـــند زیرا تمایل دارند فرزند دیگری نیز داشـــته باشند. بطن‌های مغزی اتساع یافته‌اند و بحث‌های بسیاری در مورد احتمال شانت گذاری بطنی - صفاقی (ventriculoperitoneal) بـــا جراحان مغز و اعصاب انجام شـــده اســـت. با گرفتن یک ســـابقه کامل خانوادگی، مشخص می‌شود که مادربزرگ پدری تحت نظر متخصصان پوست برای ضایعات یا لزیون‌های پوســـتی می‌باشـــد که برخی از آنها برداشـــته شده اســـت و عمو پدری نیز دارای کیست‌های دندانی بوده که توسط دندانپزشک بیمارستان برداشته شده است.

۱. آیا تشخیصی وجود دارد که علائم مختلف در اعضای مختلف خانواده را در بر گیرد؟
۲. چه تحقیقاتی برای پدر کودک مناســـب است و پاسخ به سوال این زوج در مورد خطر عود مجدد چیست؟

مورد ۲

در اواترا ســـونوگرافی پیش از تولد در هفته ۲۰ بارداری، به نظر می‌رسد که جنین دارای قفسه سینه باریک با دنده‌های کوتاه، تغییرات کیستی در یک کلیه و احتمالاً یک انگشت اضافی در هر دو دست است. والدین ارتباط خویشاوندی را انکار می‌کنند، اما تا آنجا که ممکن اســـت خواهان کسب اطلاعات بیشتری در مورد تشخیص و پیش آگهی بیماری می‌باشند.

۱. چـــه گروهـــی از بیماری‌ها را باید با ایـــن یافته‌های ســـونوگرافی در نظر گرفت و به طور معمول از کدام الگوی توارث پیروی می‌کنند؟

۲. سونوگرافیست ممکن است به دنبال چه آنومالی‌های دیگری برای کمک به ارائه اطلاعات پیش آگهی بیشتر باشد؟

مورد ۳

دختر ۴ ساله‌ای را به دلیل مشکلات رفتاری از جمله مشکلات دفع ادرار و مدفوع (potty training) نزد پزشک اطفال آورده‌اند. پزشک اطفال تصمیم می‌گیرد کروموزوم‌های کودک را با هیبریداسیون مقایسه‌ای ژنومی ریزآرایه بررسی کند، زیرا قبلاً یک مورد سندرم 47,XXX (triple X) را مشاهده کرده بود که در آن دختر رفتار مخالفت‌گرایانه داشت. در کمال تعجب او، نتیجه بررسی کروموزوم‌های دختر XY,۴۷ است، یعنی ‹دختر› از نظر ژنتیکی «مرد» است.

۱. مهمترین علل وارونگی جنسیت در یک کودک ۴ ساله که از نظر فنوتیپی دختر و از نظر فیزیکی نیز سالم است چیست؟
۲. متخصص اطفال چه باید به والدین بگوید و چه بررسی‌هایی باید انجام شود؟

فصل ۱۰: علل ژنتیکی بیماری‌های شایع، پلی ژنی و چند عاملی

مورد ۱

یک دختر ۱۶ ساله از پزشک عمومی خود داروهای ضد بارداری خوراکی درخواست می‌کند. با گرفتن سابقه خانوادگی، مشخص شد که مادرش در سن ۴۰ سالگی ترومبوز ورید عمیقی داشته و پس از آمبولی ریوی در سن ۵۵ سالگی فوت کرده است. هیچ سابقه خانوادگی مرتبط دیگری وجود ندارد.

۱. برای این دختر چه آزمایش ژنتیکی مناسب است؟
۲. محدودیت‌های آزمایش در این شرایط چیست؟

مورد ۲

زن ۳۵ ساله‌ای مبتلا به دیابت تشخیص داده شده و تحت درمان، با شروع انسولین، قرار گرفته است. او و برادر ۲۹ ساله‌اش به فرزندی پذیرفته شده‌اند و هیچ ارتباطی با والدین اصلی خود ندارند. برادرش علائم هایپرگلیسمی را نشان نمی‌دهد. هر دو شنوایی طبیعی دارند و هیچ یافته قابل توجه دیگری وجود ندارند.

به کدام زیرگروه‌های احتمالی دیابت ممکن است مبتلا باشد، و الگوهای توارث این زیرگروه‌ها چیست؟

برای هر یک از این زیرگروه‌های دیابت، میزان خطر ابتلای برادرش چقدر است؟

مورد ۳

دختر ۲ ساله‌ای با صرع جزئی (partial seizures) مراجعه می‌کند. حملات کوتاه و بدون تب است. از آنجایی که کودک نقص عصبی (neurological) ندارد، تصمیم گرفته می‌شود که با داروهای ضد صرع درمان نشود. یک سال بعد دوباره او دچار صرع عمومی بدون تب شد. در این موقعیت، مادر ۳۰ ساله او می‌پرسد که آیا این ممکن است ربطی به صرع خودش داشته باشد که در سن ۱۵ سالگی شروع شده است، اگرچه او از آن زمان تنها دو حمله داشته است. او تحت توموگرافی کامپیوتری (CT scan) مغز قرار گرفته بود و پزشکان بیماری‌ای را تشخیص داده بودند که نام آن را به خاطر نمی‌آورد. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی مغز کودک ندول‌های غیرکلسیفیه‌ای را در دیواره جانبی بطن‌ها نشان می‌دهد.

۱. مادر می‌پرسد که آیا صرع ژنتیکی است و آیا اگر فرزند دیگری داشته باشد ممکن است دوباره اتفاق بیفتد؟ چه پاسخی می‌توان به او داد؟
۲. چه تشخیص‌هایی را باید در نظر گرفت و آیا می‌توان آزمایش ژنتیکی را توصیه کرد؟

مورد ۴

پسری ۵ ساله با تب غیرقابل توضیح و بدون دلیلی در بیمارستان بستری شد و مشخص شد که سطح گلوکز خون افزایش یافته است. او به خوبی بهبود یافت، اما دو هفته بعد سطح گلوکز خون ناشتا او به ۷ میلی مول در لیتر افزایش یافته است. یک سابقه خانوادگی جدی دیابت از طرف مادرش وجود دارد، به طوری که مادر، دائی مادری و پدربزرگ مادری او همگی تحت تأثیر قرار گرفته و مبتلا بودند. پدرش هیچ علائم دیابتی ندارد، اما عمه‌اش در بارداری اخیرش دیابت بارداری داشته است. آزمایشات ژنتیک مولکولی یک جهش هتروزیگوت ژن گلوکوکیناز در کودک را شناسایی می‌کند.

۱. والدین معتقدند که هایپرگلیسمی پسرشان از طرف مادر خانواده به ارث رسیده است. آیا این صحیح است؟
۲. عواقب یافتن جهش ژن گلوکوکیناز برای این خانواده چیست؟

فصل ۱۱: غربالگری بیماری‌های ژنتیکی

مورد ۱

مردی ۳۲ ساله قد بلند و لاغر است و اکوکاردیوگرام طبیعی دارد و ۲۰ سال پیش پدرش به طور ناگهانی در سن ۵۰ سالگی به دلیل مشکوک بودن به آنوریسم آئورتی شکمی فوت کرد. پزشک عمومی به این که آیا بیمارش مبتلا به سندرم مارفان می‌باشد یا خیر شک دارد، بنابراین او را به کلنیک ژنتیک ارجاع می‌دهد. او دارای برخی از علائم سندرم مارفان می‌باشد، اما به طور دقیق، تنها در صورتی معیارهای پذیرفته شده با بیماری مطابقت می‌کند که سابقه خانوادگی قطعاً برای این بیماری مثبت باشد. او یک برادر با قد متوسط و سه فرزند خردسال دارد که در سلامت کامل به سر می‌برند.

۱. از نظر آزمایشات ژنتیکی، اگر تشخیص سندرم مارفان باشد، غربالگری چه محدودیت‌هایی دارد؟
۲. موارد غربالگری برای خانواده چیست؟

مورد ۲

یک آزمایش غربالگری برای فیبروز کیستی (CF) در جمعیت ۱۰۰۰۰۰ نفری نوزادان تازه متولد شده در حال ارزیابی است. این آزمایش در ۸۰۵ نوزاد مثبت است که در نهایت با ترکیبی از آنالیز DNA و آزمایش تست عرق نشان داده شد که ۴۵ نفر از آنها CF دارند. از میان نوزادانی که تست غربالگری آنها منفی است، پنج نفر متعاقباً دچار علائم می‌شوند و با CF تشخیص داده می‌شوند.

۱. حساسیت و اختصاصیت این آزمایش غربالگری چیست؟
۲. ارزش پیش‌بینی مثبت تست غربالگری چقدر است؟

فصل ۱۲: هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها

مورد ۱

یک زوج چینی که در حال حاضر ساکن انگلستان می‌باشند، در طول زمانی که در آسیا زندگی می‌کردند، دو بار حاملگی داشتند و نتیجه در هر دو مرده‌زایی به شکل نوزادانی به همراه ادم (هیدروپس فتالیس) بود. آنها هیچ فرزند زنده‌ای ندارند. آنها به دنبال مشاوره ژنتیکی در مورد احتمال تکرار این اتفاق هستند، اما هیچ پرونده پزشکی برای حاملگی‌ها در دسترس نیست.

۱. چه احتمالات تشخیصی باید در نظر گرفته شود؟
۲. چه تحقیقاتی برای این وضعیت مناسب است؟

مورد ۲

جوانی که والدینش اهل West Indian هستند، پس از مراجعه با درد شدید شکم و مقداری تب، در بخش تصادفات و اورژانس بستری می‌شود. شک به آپاندیس حاد وجود دارد و بیمار برای وجود آپاندیس احتمالی تحت لاپاراتومی قرار می‌گیرد. با این حال، پاتولوژی جهت جراحی شناسایی نشده است. متعاقباً ادرار تیره به نظر می‌رسد.

۱. چه تحقیقات دیگری ممکن است در این مرحله مناسب باشد؟
۲. چه شکلی از تحقیقات و بررسی‌ها مناسب است؟

فصل ۱۳: ایمونوژنتیک

مورد ۱

مردی ۳۲ ساله به مدت ۲ سال دارای درد و اسپاسم عضلات در انتهای کمر بوده و اخیراً در چشمانش مقداری سوزش و ناراحتی‌هایی ایجاد شده است. رادیوگرافی انجام می‌شود و تشخیص اسپوندیلیت آنکیلوزان (Ankylosing spondylitis) داده می‌شود. او به یاد می‌آورد که پدربزرگ مادری‌اش دچار مشکلات مشابه در کمر و همچنین آرتروز در سایر مفاصل بوده است. او سه فرزند خردسال دارد.

۱. آیا احتمال دارد پدربزرگش هم مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان بوده باشد؟
۲. خطر انتقال این بیماری به سه فرزند او چگونه می‌باشد؟

مورد ۲

یک دختر ۴ ساله به طور مکرر از عفونت‌های تنفسی فوقانی همراه با دردهای قفسه سینه رنج می‌برد و هر یک از حملات در مقایسه با همسالان پیش دبستانی‌اش طولانی تر است. پزشکان همیشه فرض می‌کنند که این به نوعی به دلیل ماه‌های اولیه زندگی او است؛ زمانی که او تحت عمل جراحی قلب برای بیماری تترالوژی فالوت قرار گرفت. او همچنین با بینی گرفته صحبت می‌کند و در پرونده نوزادی‌اش سطح کلسیم پایینی برای چند روز را نشان می‌داد.

۱. آیا تشخیص زمینه‌ای وجود دارد که بتواند عفونت‌های ناحیه فوقانی تنفسی مکرر و طولانی او را بیان کند؟

۲. چه مدیریت دیگری در خانواده نشان داده شده است؟

فصل ۱۴: ژنتیک سرطان و اساس ژنتیکی سرطان

مورد ۱

خانمی ۳۸ ساله که اخیراً به دلیل سرطان پستان ماستکتومی شده است، درخواست ارجاع به خدمات ژنتیکی را دارد. پدرش در دهه ۵۰ زندگی‌اش تعدادی پولیپ روده را برداشته و پسر عموی او در دهه ۴۰ زندگی خود به نوعی سرطان تیروئید مبتلا شد. پزشک عمومی با مجموعه‌ای از دستورالعمل‌ها پیشنهاد می‌کند که شکل خانوادگی سرطان پستان در آنها بعید است، زیرا او تنها کسی است که مبتلا بوده، با اینکه جوان است. پزشک تمایلی به ارجاع او برای خدمات ژنتیکی ندارد.

۱. آیا این سابقه می‌تواند بیماری خانوادگی دیگری را نشان دهد؟ اگر چنین است، کدام یک؟
۲. چه علائم بالینی دیگری ممکن است سرنخی برای تشخیص باشد؟

مورد ۲

یک زن ۳۰ ساله به دلیل نگرانی در مورد خطر ابتلا به سرطان پستان برای مشاوره ژنتیکی معرفی می‌شود. مادر مشاوره‌گیرنده اخیراً در سن ۵۵ سالگی مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شده است. دختر برادر مادرش (دختر دائی مشاورگیرنده) در ۳۸ سالگی سرطان پستان دوطرفه تشخیص داده شد و ۵ سال پیش بر اثر بیماری متاستازی درگذشت. کازین او در یک مطالعه تحقیقاتی شرکت کرده بود که یک جهش ژن BRCA2 در او شناسایی شد. متخصص ژنتیک بالینی پیشنهاد می‌کند که مادر مشاوره‌گیرنده باید قبل از ارائه آزمایش پیش بینی کننده به دخترش، آزمایش شود. هنگامی که یک نتیجه منفی توسط آزمایشگاه گزارش می‌شود شگفت زده و متعجب می‌شوند.

۱. توضیحات ممکن برای این نتیجه چیست؟
۲. خطر ابتلای عمو/دائی مشاوره‌گیرنده به سرطان پستان چقدر می‌باشد؟

مورد ۳

یک مرد ۵۸ ساله مبتلا به آدنوکارسینوم کولورکتال تشخیص داده شده است که روده بزرگ فوقانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اعتقاد بر این است که مادربزرگ پدری او به دلیل سرطان کلیه فوت کرده است، در حالی که یک دختر عمو/ عمه او در سن ۵۰ سالگی مبتلا به سرطان آندومتر تشخیص داده شده است. پروباند دارای سه فرزند می‌باشد که در اواسط دهه ۳۰ سالگی هستند.

۱. آیا این الگوی بدخیمی نشان دهنده یک سندرم سرطان خانوادگی شناخته شده است و اگر چنین است، چگونه می‌توان آن را بررسی کرد؟
۲. بدون اطلاعات بیشتر، چه نوع غربالگری‌ای برای سه فرزند پروبند ممکن است پیشنهاد شود؟

فصل ۱۶: ناهنجاری‌های مادرزادی، سندرم‌های بدشکلی و ناتوانی‌های یادگیری

مورد ۱

یک زوج جوان اولین حاملگی خود را به دلیل ناهنجاری جنینی از دست داده‌اند. پلی هیدرامنیوز در اولتراسونوگرافی و همچنین کلیه کوچک جنینی در یک طرف تشخیص داده شد. آمنیوسنتز انجام شد و کاریوتایپ الگوی XY,۴۶ طبیعی را نشان داد. این زوج مطمئن نبودند که چه کنند، اما در نهایت برای خاتمه بارداری در هفته ۲۱ اقدام کردند. آنها بسیار ناراحت بودند و نمی‌خواستند تحقیقات بیشتری از جمله کالبد شکافی (Autopsy) انجام شود. آنها با رادیوگرافی کل بدن جنین موافقت کردند و برخی از مهره‌های فوقانی قفسه سینه بد شکل (misshapen) بودند.

۱. زوج در ارتباط با این که آیا چنین مشکلی ممکن است دوباره رخ دهد یا خیر سوالاتی می‌پرسند؛ چه چیزی می‌توان به آنها گفت؟
۲. چه تحقیقات بیشتری ممکن است برای اطلاع از خطر ژنتیکی مفید بوده و کمک کننده باشد؟

مورد ۲

در معاینه معمول نوزادی در روز دوم پس از تولد، یک نوزاد با شکاف کام مشخص شد. حاملگی بدون واقعه و بدون قرار گرفتن در معرض تراتوژن‌های بالقوه بود و سابقه خانوادگی منفی است. متخصص اطفال همچنین مشکوک به اندام‌هایی که کمی کوتاه هستند می‌شود. وزن نوزاد هنگام تولد در صدک ۲۵ و قد آن در صدک ۲ قرار داشته است.

۱. چه تشخیص‌هایی را می‌توان در نظر گرفت؟
۲. مسائل مدیریتی در چنین مواردی چگونه است؟

مورد ۳

یک زوج دارای یک دختر ۱۰ ساله با ناتوانی شدید ذهنی، سابقه هیپوتونی و مشکلات تغذیه، صرع‌های گاه به گاه اما تصویربرداری رزونانس مغناطیسی مغز طبیعی، تقریباً بدون زبان گفتاری یا صحبتی نمی‌کند، پارامترهای رشد در محدوده طبیعی، و برخی علائم دیسمورفیک می‌باشند. آنها به دلیل نگرانی از اینکه ممکن است فرزند آسیب دیده و مبتلای دیگری داشته باشند، تلاش برای گسترش خانواده خود را به تعویق انداخته‌اند و می‌پرسند که آیا می‌توان اقدامات بیشتر انجام داد.

۱. بدون اطلاعات یا تحقیقات بیشتر، اگر آنها تصمیم بگیرند فرزند دیگری داشته باشند، چه پیشنهاد و توصیه‌های کلی را می‌توان در مورد خطر عود مجدد بیماری ارائه داد؟
۲. برای کمک بیشتر به زوج چه گزینه‌های تحقیقاتی دیگری وجود دارد؟

فصل ۱۷: اختلالات کروموزومی

مورد ۱

یک نوزاد دختر تازه متولد شده تا حدودی دیسمورفیک به نظر می‌رسد و با نقص دیواره دهلیزی-بطنی قلب تشخیص داده می‌شود، و متخصصین اطفال فکر می‌کنند ممکن است مبتلا به سندرم داون باشد. این موضوع با والدین مورد بحث قرار می‌گیرد و هیبریداسیون مقایسه‌ای ژنومی ریزآرایه (Microarray comparative genomic hybridization) انجام می‌شود. نتیجه آزمایش به حالت عادی و نرمال است. نوزاد در دوران شیرخوارگی بسیار خوب و با گریه بسیار کم بود، بنابراین هیچ بررسی بیشتری برای آن انجام نشد. متعاقباً کودک تأخیر متوسط تا شدید در تکوین کلی و ضربات و کوبیدن سر را نشان می‌دهد و هر شب به مدت حدود ۴ ساعت از خواب بیدار می‌شود، تمایل دارد افراد را بیش از حد در آغوش بگیرد و براکی‌داکتیلی خفیف دارد. متخصصین اطفال او را برای نظرخواهی به یک متخصص ژنتیک ارجاع می‌دهند.

۱. آیا شرح حال و سابقه نشان دهنده تشخیص است؟
۲. چه تحقیقاتی باید درخواست شود؟

مورد ۲

یک مادر ۴۵ ساله دو فرزند دارد اما شرکای متفاوتی دارد. یکی از آنها پسری ۲۰ ساله با قد طبیعی، علائم دیسمورفیک خفیف و ناتوانی ذهنی خفیف می‌باشد؛ دیگری دختری ۱۸ ساله با قد کوتاه، دور سر کوچک، چاقی و ناتوانی ذهنی خفیف است. هر دوی آنها حدود ۱۵ سال پیش کاریوتیپ طبیعی داشتند. مادر به شما می‌گوید که خواهرش در استرالیا دختری دارد که شباهت زیادی به دختر خودش دارد و همچنین یک دائی داشت که بسیار شبیه پسرش بود.

۱. آیا راهی برای توضیح این سابقه خانوادگی وجود دارد؟
۲. چه آزمایشات دیگری باید در نظر گرفته شوند؟

مورد ۳

یک متخصص اطفال یک آزمایش هیبریداسیون مقایسه‌ای ژنومیک ریزآرایه (CGH array) را برای یک پسر ۸ ساله که عملکرد مدرسه‌اش ضعیف است و نیاز به حمایت بیشتری دارد ترتیب می‌دهد. او همچنین مشکلات رفتاری در برقراری روابط اجتماعی دارد و بحث‌های زیادی در مورد اینکه آیا او باید برای اوتیسم احتمالی ارزیابی شود وجود دارد. متخصصین به این دیدگاه تمایل دارند که فرزندپروری ضعیف و شرایط دشوار را به‌عنوان دلیلی مطرح کنند، زیرا مادر به تنهایی از او و سه فرزند دیگر مراقبت می‌کند و او خودش در مدرسه نیز عملکرد خوبی نداشته است. نتیجه آزمایش هیبریداسیون مقایسه‌ای ژنومی ریزآرایه، حذف کوچکی را در ۱۵q۱۱,۲ نشان می‌دهد و کودک به یک متخصص ژنتیک بالینی ارجاع می‌شود.

۱. چگونه ممکن است یافته‌های هیبریداسیون مقایسه‌ای ژنومی ریزآرایه به توضیح وضعیت در مدرسه و خانه کمک کند؟
۲. چه تحقیقات بیشتری نشان داده شده و امکان پذیر است؟

فصل ۱۸: نقایص مادرزادی متابولیسمی

مورد ۱

پسر ۲ ساله‌ای که یک خواهر ۴ ماهه دارد به دلیل بیماری استفراغ و کسالت خواب و سرگیجه در بیمارستان بستری شده است. علیرغم استفراغ، علائم او با تزریق مایعات درون وریدی به سرعت بهبود می‌یابد، اما گلوکز خون او پایین باقی می‌ماند و مایعات درون وریدی بیش از حد معمول مورد نیاز است. والدین اظهار کردند که که قبلاً چنین اتفاقی افتاده است، اگرچه او بدون مراجعه به پزشک بهبود یافته است.

۱. این سابقه بیماری چه چیزی را نشان می‌دهد؟
۲. چه تحقیقاتی مناسب است؟

مورد ۲

یک پسر ۱ ساله با تاکی پنه (tachypnea)، به ویژه در هنگام تغذیه و نقاط عطف حرکتی کمی با تأخیر مراجعه می‌کند. مادرش می‌گوید که یک خاله بزرگ مادری داشت که گفته می‌شود دو پسر داشته و هر دو در اواخر کودکی به دلیل مشکل ضعف قلبی و عضلانی درگذشتند. در تحقیقات و معاینات مشخص شد که پسر دارای یک کاردیومیوپاتی متسع و ضعف عضلانی عمومی خفیف است.

۱. ترکیب علائم بالینی و سابقه خانوادگی چه وضعیت و تشخیصی را پیشنهاد و ارائه می‌کند؟
۲. چه تحقیقات بیشتری نشان داده شده و مناسب است؟

مورد ۳

یک زن ۲۸ ساله طی چندین سال متوجه شده است که انرژی مشابهی را که در سن ۲۰ سالگی داشته، ندارد. او در هنگام فعالیت نسبتاً به راحتی خسته می‌شود و اعضای خانواده متوجه شده‌اند که پلک‌های او کمی افتاده، همچنین فکر می‌کنند شنوایی او تحلیل رفته و رو به وخامت است، که او به شدت آن را انکار می‌کند.

۱. یک سابقه خانوادگی مفصل و دقیق چگونه می‌تواند به تشخیص در این مورد کمک کند؟
۲. چه بررسی‌هایی باید انجام شود؟

فصل ۱۹: بیماری‌های مونوژنیک اصلی

مورد ۱

زنی ۳۱ ساله مایل به تشکیل خانواده است اما نگران است زیرا تشخیص داده شده که برادر ۳۹ ساله‌اش در سن ۳۰ سالگی مبتلا به دیستروفی عضلانی بکر است و به یاد می‌آورد که به او گفته شده است که این بیماری بر پسرها تأثیر می‌گذارد و مبتلا می‌شوند و اما زنان آن را منتقل می‌کنند. برادر او هنوز زنده است اما اکنون به دلیل بیماری خود کاملاً از کار افتاده و ناتوان است. هیچ سابقه خانوادگی گسترده‌تری از دیستروفی عضلانی وجود ندارد.

۱. آیا تشخیص اصلی و اولی قابل اعتماد است - آیا احتمالات دیگری وجود دارد؟
۲. مراحل بعدی برای بررسی این بیماری چیست؟

مورد ۲

یک زوج میانسال وقتی دختر ۲۱ ساله‌شان در هنگام رقص غش کرده، پریشان شده و نتوانستند آن را احیا کنند. در معاینه پس از مرگ، تمام آزمایشات سم شناسی منفی است و هیچ دلیلی برای مرگ یافت نمی‌شود. مادر به یاد می‌آورد که پدرش در دهه ۵۰ زندگی خود به طور ناگهانی در اثر آنچه در آن زمان تصور می‌شد سکته قلبی بود فوت کرده و خواهرش دچار سرگیجه شده بود اما به پزشک خود مراجعه نکرده بود. این زوج سه فرزند دیگر دارند که جوان و علاقمند به ورزش هستند و آنها بسیار نگران هستند که این اتفاق دوباره رخ دهد.

۱. چه تحقیقاتی مناسب است؟
۲. چه توصیه‌ای باید به خانواده کرد؟

مورد ۳

یک جوان ۲۱ ساله دچار پنوموتوراکس خود به خودی شده است که به خوبی برطرف می‌شود. مشخص شد که او شلی مفاصل و کام بلند با سابقه دندان‌های متراکم دارد. پزشکان مطرح می‌کنند که او ممکن است سندرم مارفان داشته باشد و اکوکاردیوگرام انجام دادند که نارسایی خفیف دریچه میترال را نشان می‌دهد. او اشاره می‌کند که پدربزرگ مادری‌اش در سن ۶۰ سالگی دچار آنوریسم آئورت شد و درگذشت. پزشکان او را با تشخیص احتمالی سندرم مارفان به ژنتیک بالینی ارجاع می‌دهند.

۱. برای تایید یا رد تشخیص سندرم مارفان چه اقداماتی می‌توان انجام داد؟
۲. اگر تشخیص سندرم مارفان نباشد، چه بیماری‌های دیگری را می‌توان در نظر گرفت؟

فصل ۲۰: آزمایشات پیش از تولد و ژنتیک باروری و تولید مثل

مورد ۱

یک زن باردار ۳۶ ساله پس از مشاهده افزایش شفافیت نوکال در اولتراسونوگرافی، انتخاب می‌کند تا تحت آزمایش بیوپسی (نمونه‌برداری) پرزهای کوریونی قرار گیرد. نتیجه اولیه، با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز فلورسانت کمی (PCR-QF)، خبر خوبی است، هیچ مدرکی برای تریزومی ۲۱ وجود ندارد و زن بسیار راحت و آسوده خاطر شده است. با این حال، روی

سلول‌های کشت شده بیش از ۲ هفته بعد، مشخص می‌شود که موزاییسم برای تریزومی ۲۰ وجود دارد. او یک هفته بعد تحت آمنیوسنتز قرار می‌گیرد و ۳ هفته بعد از آن نیز نتیجه تعدادی سلول با تریزومی ۲۰ را نشان می‌دهد.

۱. چرا علاوه بر بیوپسی پرزهای کوریونی، آمنیوسنتز نیز انجام می‌شود؟
۲. به دنبال نتیجه آمنیوسنتز چه کارهای دیگری می‌توان انجام داد؟

مورد ۲

یک زوج دو پسر مبتلا به اوتیسم دارند و بسیار تمایل دارند فرزند دیگری داشته باشند. آنها آماده انجام هر اقدامی هستند تا اطمینان حاصل شود که مشکل تکرار نمی‌شود. آنها اطلاعات زیادی را از اینترنت به دست آورده‌اند و متوجه شده‌اند که پسرها بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند و مبتلا می‌شوند؛ نسبت جنسی مرد به زن تقریباً ۴ به ۱ است. همانطور که آنها متوجه شدند، راه حل ساده برای مشکل آنها انتخاب جنسیت با تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی (PGD) است.

۱. چه بررسی‌هایی ممکن است بر روی پسران اوتیسمی انجام شود؟
۲. اگر آزمایشات روی پسران نتواند تشخیص را مشخص کند، آیا درخواست زوجین برای انتخاب جنسیت توسط PGD توسط متخصصین ژنتیک پشتیبانی و حمایت می‌شود؟

مورد ۳

یک زن ۳۷ ساله که پدرش مبتلا به هموفیلی A بوده، به تازگی متوجه شده است که برای اولین بار باردار است و در هفته ۶ بارداری است. او درخواست آزمایشات پیش از تولد را می‌دهد زیرا پدرش در طول زندگی خود به شدت رنج برده و او نمی‌خواهد دوباره شاهد این مشکل باشد. او همچنین به دلیل سنش نگران سندرم داون است. در ابتدا ۲ هفته بعد به او آزمایش خون پیشنهاد می‌شود و به او گفته می‌شود که ممکن است نیازی به نمونه برداری از پرزهای کوریونی یا آمنیوسنتز نباشد.

۱. این چه آزمایش خونی است و چگونه می‌تواند از نیاز به آزمایش تهاجمی پیش از تولد جلوگیری کند؟
۲. چه اطلاعات آماری باید در مورد حساسیت آزمون به او داده شود؟

فصل ۲۱: مشاوره ژنتیک

مورد ۱

یک زوج دارای یک پسر با علائم دیسمورفیک، قد کوتاه و تاخیر تکوینی نسبتا شدید هستند. آنالیز هیبریداسیون مقایسه‌ای ژنومی ریزآرایه یک عدم تعادل ژنتیکی جزئی را شناسایی می‌کند که در یک کاریوتایپ استاندارد تشخیص داده نشده است، و مشخص شده است که پدر یک جابجایی متعادل دارد که مستعد این امر است. خانواده او همیشه مادر را به دلیل سابقه مصرف دارو مقصر وضعیت کودک می‌دانند و در نتیجه این زوج دیگر با خانواده بزرگتر خود صحبت نمی‌کنند. اگر بخواهند مسائل را برای خانواده بزرگتر او توضیح دهند، معتقدند اطلاعات موهن و نادرست زیادی در شبکه‌های اجتماعی منتشر می‌شود. با این حال، از طریق دوستان او متوجه شده است که خواهرش قصد تشکیل خانواده دارد.

۱. مسائل مهم موارد ژنتیکی چیست؟
۲. این پرونده چه مسائل دیگری را مطرح می‌کند؟

مورد ۲

یک زوج دارای فرزندی می‌باشند که از طریق غربالگری نوزادان مبتلا به فیبروز کیستیک (CF) تشخیص داده می‌شود. کودک برای جهش رایج p.Phe۵۰۸del هموزیگوت است. آنها درخواست تشخیص پیش از تولد در حاملگی بعدی را دارند، اما آنالیز DNA نشان می‌دهد که پدر ناقل p.Phe۵۰۸del نیست. باید فرض شود که او پدر بیولوژیکی کودک مبتلا به CF نیست، و این زمانی تایید می‌شود که آنالیز بیشتر نشان دهد که کودک هاپلوتیپ مشترک با او ندارد.

۱. این اطلاعات چه مشکلات و مسائل پزشکی را ایجاد می‌کند؟
۲. این نتایج چه مسائل مشاوره‌ای را مطرح می‌کند؟

پاسخ‌های سوالات چند گزینه‌ای

فصل ۲: مبانی سلولی و مولکولی وراثت

۱. جایگزینی بازی:

a. صحیح است، هنگامی که یک کدون خاتمه جایگزین اسید آمینه می‌شود.

b. صحیح است، به عنوان مثال، با جهش جایگاه‌های دهنده و گیرنده پیوند حفظ شده.

c. نادرست است، جهش‌های خاموش و جایگزینی‌ها در مناطق غیر کد کننده ممکن است بیماریزا نباشند.

d. صحیح است، به عنوان مثال، جهش‌های پروموتر ممکن است بر اتصال فاکتورهای رونویسی تأثیر بگذارد.

e. نادرست است. جهش‌های تغییر چارچوب به‌دلیل درج یا حذف نوکلئوتیدها ایجاد می‌شوند.

۲. رونویسی:

a. نادرست است. در طول رونویسی mRNA از الگوی DNA تولید می‌شود.

b. صحیح است، محصول mRNA به سیتوپلاسم انتقال می‌یابد.

c. صحیح است، mRNA مکمل رشته آنتی سنس می‌باشد.

d. نادرست است، فاکتورهای رونویسی به توالی‌های تنظیمی در پروموتر متصل می‌شوند.

e. صحیح است، افزودن کلاهک ۵ و دم پلی (A) ۳، انتقال به سیتوپلاسم را تسهیل می‌کند.

۳. موارد زیر به‌طور مستقیم در ترمیم DNA نقش دارند:

a. صحیح است، DNA glycosylase MYH در ترمیم برش بازی (Base excision repair) ایفای نقش می‌کند.

b. صحیح است، آنها در تصحیح بازها شرکت می‌کنند.

c. صحیح است، آنها شکاف‌ها را پس از برداشتن غیرطبیعی باز و درج باز صحیح برطرف می‌کنند.

d. نادرست است، پیرایش باعث حذف اینترون‌ها در طول تولید mRNA می‌شود.

e. نادرست است، ریبوزوم‌ها در ترجمه نقش دارند.

۴. در طول همانندسازی DNA:

a. صحیح است، مارپیچ DNA را باز می‌کند.

b. نادرست است، همانند سازی در هر دو جهت انجام می‌شود.

c. صحیح است، این قطعات توسط DNA لیگاز به هم متصل می‌شوند تا رشته پیرو را سنتز شود.

d. نادرست است، همانندسازی DNA نیمه حفاظت شده (semiconservative) است، زیرا تنها یک رشته به تازگی سنتز شده است.

e. نادرست است، باز یوراسیل در ساختار mRNA و باز تیمین در ساختار DNA گنجانده شده‌اند.

فصل ۳: کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی

۱. میوز با میتوز به روش‌های زیر متفاوت است:

a. صحیح است، در طول میوز انسانی، تعداد کروموزوم‌ها از ۴۶ به ۲۳ کاهش می‌یابد.

b. نادرست است، تقسیمات سلولی اولیه در گامتوژنز میتوزی هستند. میوز فقط در قسمت نهایی رخ می‌دهد.

c. صحیح است، در میوز، این دو بخش به نام‌های میوز I و II شناخته می‌شوند.

d. صحیح است، بی‌والانت‌ها به طور مستقل در طول میوز I جدا می‌شوند و کراسینگ اوور (کیاسماتا) بین کروموزوم‌های همولوگ رخ می‌دهد.

e. نادرست است، پنج مرحله پروفاز میوز I عبارتند از: لپتوتن، زیگوتن، پاکیتن، دیپلوتن و دیاکینز.

۲. ناهنجاری‌های کروموزومی که به طور قابل اطمینانی توسط میکروسکوپ نوری قابل شناسایی می‌باشند عبارتند از:

a. صحیح است، یک کروموزوم اضافی (به عنوان مثال کروموزوم ۲۱ در سندرم داون) به راحتی دیده می‌شود.

b. صحیح است، یک کروموزوم حذف شده (به عنوان مثال، سندرم ترنر در زنان با یک کروموزوم X منفرد) به راحتی قابل مشاهده است.

c. نادرست است، یک جابجایی جزئی ممکن است قابل مشاهده نباشد.

d. نادرست است، یک حذف کوچک ممکن است قابل مشاهده نباشد.

e. صحیح است، ادغام سانترومری بازوهای بلند دو کروموزوم آکروسانتریک به راحتی قابل تشخیص است.

۳. هیبریداسیون فلورسانت درجا و استفاده از پروب‌های رنگ‌آمیزی کل کروموزوم یا پروب‌های لکوس خاص، تشخیص معمول موارد زیر را امکان پذیر می‌کند:

a. نادرست است، تغییرات در دزاژ ژن ممکن است با هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای شناسایی شود.
b. صحیح است، پروب‌های ساب تلومری در بررسی مشکلات یادگیری غیراختصاصی مفید هستند.
c. صحیح است، در سلول‌های اینترفازی تریزومی‌ها قابل تشخیص می‌باشند.
d. صحیح است، منشا کروموزوم‌های مارکر را می‌توان با رنگ آمیزی کروموزوم مشخص کرد.
e. صحیح است، نوآرایی‌های جزئی را می‌توان با رنگ آمیزی کروموزوم تشخیص داد.

۴. در جابه جایی‌های رابرتسونین:
a. نادرست است، برعکس - خطر برای ناقلین مرد حدود ۱% تا ۳% و برای ناقلین زن حدود ۱۰% است.
b. نادرست است، خطر ابتلا به سندرم داون در فرزندان زنده ۱۰۰٪ است.
c. صحیح است، کروموزوم‌های آکروسانتریک شامل ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱ و ۲۲ می‌باشد.
d. نادرست است، کروموزوم ۱۸ یک کروموزوم آکروسنتریک نیست.
e. نادرست است، تقریباً دو سوم موارد جابه‌جایی سندرم داون به‌طور ناگهانی رخ می‌دهد.

فصل ۴: یافتن علت بیماری‌های مونوژنیک با شناسایی ژن‌های عامل بیماری

۱. کاربردهای کلون‌سازی موضعی:
a. صحیح است، اکنون که توالی ژنوم انسان کامل شده است، می‌توان یک ژن مرتبط با بیماری را به شکل in silico شناسایی کرد.
b. صحیح است، بررسی نواحی پیوسته (syntenic) در مدل‌های حیوانی پس از نقشه برداری یک ژن در یک ناحیه، می‌تواند مفید باشد.
c. صحیح است، بسیاری از ژن‌ها از طریق نقشه برداری از نقاط شکست جابه‌جایی یا حذف‌ها شناسایی شده‌اند.
d. نادرست است، کلون‌سازی موضعی، جستجوی ژن‌ها را بر اساس مکان کروموزومی آنها توصیف می‌کند.
e. صحیح است، یک اسکن گسترده ژنوم از مارکرهای ریزماهواره‌ای (microsatellite) واقع در سراسر ژنوم برای نقشه‌برداری پیوستکی استفاده می‌کند.

۲. یک ژن کاندید احتمالاً یک ژن مرتبط با بیماری است اگر:
a. صحیح است، این اشاره به علت بیماری دارد.
b. صحیح است، این شواهد قوی و محکم است.
c. صحیح است، این احتمال را رد می‌کند که یک واریانت منفرد مارکری در عدم تعادل پیوستگی باشد تا یک جهش بیماری‌زا.
d. صحیح است، برای مثال، یک ژن مرتبط با نابینایی ممکن است انتظار رود که در چشم بیان شود.
e. نادرست است، احتمال پاتوژنیک بودن جهش‌های یک ژن کاذب کم است، زیرا پروتئین عملکردی کد نمی‌کند.

۳. دستاوردهای پروژه ژنوم انسانی عبارتند از:
a. نادرست است، این توالی اولیه در سال ۲۰۰۰ تکمیل شد، اما در تاریخ فوریه ۲۰۰۱ انتشار یافت.
b. صحیح است، توالی‌یابی ۲ سال زودتر از برنامه اولیه به پایان رسید.
c. صحیح است، ابزارهای تفسیر توالی‌ها مانند Ensembl برای کمک به کاربران توسعه داده شدند.
d. نادرست است، تا به امروز بیش از ۵۵۰۰ مورد شناسایی شده است، اما تعداد آنها به سرعت در حال افزایش می‌باشد.
e. صحیح است، حدود ۵ درصد از بودجه ایالات متحده برای پروژه ژنوم انسانی به مطالعه این موضوعات اختصاص یافته است.

فصل ۵: تکنیک‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری‌های مونوژنیک

۱. عبارات زیر در مورد آنزیم‌های محدود کننده اعمال می‌شود:
a. صحیح است، DNA دو رشته‌ای را می‌توان برش زد تا انتهای آویزان (چسبنده) یا انتهای صاف ایجاد شود.
b. نادرست است، بیشتر از ۳۰۰ آنزیم محدود کننده از باکتری‌های مختلف جدا شده‌اند.
c. صحیح است، اگر جهش یک جایگاه شناسایی را ایجاد یا از بین ببرد.
d. صحیح است، در ساترن بلات اولین مرحله برش DNA توسط آنزیم محدود کننده می‌باشد.
e. نادرست است، آنها اندونوکلئاز هستند، زیرا قطعات DNA را در داخل برش می‌زنند، برخلاف برش اگزونوکلئازها که از ۵ یا ۳ انتهای قطعات DNA است.

۲. در زیر واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) توضیح داده شده است:

a. صحیح است، از یک الگو بدون استفاده از وکتورهای کلون‌سازی می‌توان میلیون‌ها نسخه از DNA را تولید کرد.

b. نادرست است، در PCR از Taq پلیمراز مقاوم به حرارت (و سایرین) استفاده می‌شود، زیرا دمای دناتوره بالا (حدود ۹۵ درجه سانتیگراد) برای جداسازی محصولات دو رشته‌ای DNA در شروع هر چرخه مورد نیاز است.

c. صحیح است، PCR ممکن است برای تکثیر DNA از سلول‌های منفرد (به عنوان مثال، در تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی) استفاده شود. بنابراین، اقدامات کنترلی مناسب برای جلوگیری از آلودگی مهم است.

d. نادرست است، PCR به طور معمول قطعات هدف را تا ۱ کیلو باز (kb) تکثیر می‌کند و Long range PCR تکثیر را به حدود ۴۰ کیلوبایت محدود می‌کند.

e. نادرست است، برای طراحی پرایمرهایی که در کنار منطقه مورد نظر قرار دارند، آگاهی از توالی مورد نیاز و ضروری است.

۳. انواع هیبریداسیون اسیدهای نوکلئیک عبارتند از:

a. صحیح است، ساترن بلات هیبریداسیون یک پروب نشاندار شده رادیواکتیو با قطعات DNA جدا شده توسط الکتروفورز را توصیف می‌کند.

b. صحیح است، هیبریداسیون بین DNA هدف و پروب روی یک لام شیشه‌ای انجام می‌شود.

c. نادرست است، وسترن بلات برای آنالیز بیان پروتئین با استفاده از روش‌های تشخیص آنتی بادی استفاده می‌شود.

d. صحیح است، نورترن بلات برای بررسی بیان RNA استفاده می‌شود.

e. صحیح است، انگشت نگاری DNA از یک پروب DNA مینی ساتلایت برای هیبریداسیون با قطعات DNA بسیار متغیر استفاده می‌کند.

فصل ۶: الگوهای وراثت

۱. در خصوصِ وراثت اتوزومال مغلوب:

a. نادرست است، نسبت جنسیتی برابر است.

b. نادرست است، میزان خطر در زمان لقاح (۵۰%) است.

c. صحیح است، همه افراد حامل ژن جهش یافته هستند. احتمال بیشتری وجود دارد که زوج‌های خویشاوند دارای جهش یکسان باشند که از یک اجداد مشترک به ارث رسیده است.

d. صحیح است، افراد مبتلا باید با یک ناقل یا فرد مبتلای دیگری ازدواج کنند تا فرزندانشان تحت تأثیر قرار گیرند و مبتلا شوند.

e. نادرست است، مکانیسم‌های ایجاد سندرم آنجلمن متفاوت است، اما توارث اتوزومال مغلوب یکی از آنها نمی‌باشد.

۲. در خصوصِ وراثت وابسته به X:

a. صحیح است، پدر کروموزوم Y خود را به پسرش انتقال می‌دهد.

b. صحیح است، او ممکن است از طریق دخترانش که ناقلان اجباری هستند، نوه‌های پسر را تحت تأثیر قرار داده و مبتلا باشند.

c. نادرست است، اگرچه این بیماری زنان را مبتلا می‌کند، اما در بیشتر بیماری‌هایی که به این طریق به ارث می‌رسند، مردان به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرند و مبتلا می‌شوند زیرا زنان یک نسخه طبیعی از ژن در کروموزوم X دیگر خود دارند و غیرفعال شدن X به این معنی است که نسخه طبیعی در حدود نیمی از بافت‌های او بیان می‌شود.

d. صحیح است، همه دختران یک مرد بیمار تحت تأثیر قرار می‌گیرند و بیمار ی را نشان می‌دهند، اما هیچ یک از پسران او مبتلا نمی‌شوند.

e. نادرست است، هنگامی که یک مورد مجزا و ایزوله از یک بیماری وابسته به X رخ می‌دهد، موزائیسم رده زایشی همیشه باید مد نظر باشد.

۳. در ژنتیک میتوکندریایی:

a. نادرست است، این به دو جمعیت DNA میتوکندریایی اشاره دارد، یکی نرمال و دیگری جهش یافته.

b. نادرست است، برعکس، احتمالاً به این دلیل که آنها بیشتر تکثیر و همانندسازی می‌کنند.

c. نادرست است، هر بافتی که دارای میتوکندری باشد می‌تواند تحت تاثیر قرار گیرد.

d. صحیح است، اگر اووسیت‌های زن مبتلا فقط حاوی میتوکندری‌های جهش یافته باشد.

e. نادرست است، بسیاری از پروتئین‌های میتوکندریایی زنجیره تنفسی و کمپلکس‌های آن توسط ژن‌های هسته‌ای کد می‌شوند.

۴. در خصوص اصطلاحات (Terminology) :

a. نادرست است، یک بیماری یکسان توسط ژن‌های مختلفی ایجاد می‌شود، اما لزوماً بر روی کروموزوم‌های متفاوت نیستند.

b. نادرست است، الگوی اصلی در توارث غالب کاذب، اتوزومال مغلوب است.

c. صحیح است، بخشی از افراد دارای ژن جهش یافته هیچ نشانه یا علائمی نشان نمی‌دهند.

d. صحیح است، بیماری‌هایی که افزایش شدت را نشان می‌دهند، سن بروز زودتر را در نسل‌های بعدی نشان می‌دهند.

e. نادرست است، تغییر در شدت بیماری (یا بیان متغیر) نمی‌باشد، بلکه دو یا چند اثر نامرتبط از یک ژن دیده می‌شود.

۵. در توارث:

a. صحیح است، هر دو نسخه از یک ژن جهش یافته می‌تواند از این طریق به کودک انتقال یابد.

b. صحیح است، این نسبتی از موارد سندرم پرادر ویلی و آنجلمن را توضیح می‌دهد.

c. نادرست است، وراثت دیژنیک به یک فنوتیپی اشاره می‌کند که از هتروزیگوسیتی برای دو ژن متفاوت ناشی می‌شود.

d. صحیح است، این مورد طاسی پیش از پیری و نقرس را توضیح می‌دهد.

e. نادرست است، فقط شامل بخش کمی می‌شود.

فصل ۷: جمعیت و ژنتیک محاسباتی

۱. در اعمال تعادل هاردی واینبرگ، مفروضات زیر مطرح می‌شوند:

a. نادرست است، جمعیت باید بزرگ باشد تا احتمال ازدواج (mating) غیر تصادفی افزایش یابد.

b. صحیح است، ازدواج خویشاوندی نوعی ازدواج غیر تصادفی می‌باشد.

c. صحیح است، ورود آلل‌های جدید تغییرات جدیدی را ایجاد می‌کند.

d. صحیح است، در تئوری، اگر از اهداکنندگان اسپرم بارها استفاده شود، می‌تواند معرف نوعی ازدواج غیر تصادفی باشد.

e. صحیح است، مهاجرت آلل‌های جدیدی را وارد می‌کند.

۲. اگر میزان بروز یک بیماری مغلوب در جمعیت ۱ به ۱۰۰۰۰ باشد، فراوانی ناقل در جمعیت عبارت است از:

a. نادرست است.

b. نادرست است.

c. نادرست است.

d. صحیح است، فراوانی ناقلین ۲ برابر ریشه دوم میزان بروز است.

e. نادرست است.

۳. برتری هتروزیگوتی:

a. نادرست است، به بیماری‌هایی اشاره دارد که به دنبال وراثت اتوزومی مغلوب ایجاد می‌شود.

b. صحیح است، ممکن است هموزیگوت‌ها به طور چشم‌گیری کاهش قدرت بقاء بیولوژیکی را نشان دهند (به عنوان مثال، فیبروز کیستیک).

c. صحیح، افراد دارای صفت سلول داسی شکل بیشتر قادر به حذف سلول‌های آلوده به انگل از گردش خون هستند.

d. صحیح، ممکن است فرآیند برتری انتخابی در کار باشد.

e. نادرست، وجود آلل در یک جمعیت ممکن است یک اثر بنیانگذار باشد.

۴. جایگاه‌های چند شکلی (Polymorphic) :

a. نادرست، آلل‌ها معمولاً فراوانی پایینی دارند، بعنوان مثال ۱%

b. صحیح، آنها ممکن است برای نقشه برداری ژنی توسط بررسی تفکیک هم‌زمان با بیماری بسیار مهم باشند.

c. صحیح، اگرچه امروزه آنالیز مستقیم واریانت معمول است، در برخی شرایط آنالیز پیوستگی با استفاده از جایگاه‌های پلی‌مورفیک ممکن است تنها راه تعیین وضعیت ژنتیکی در تشخیص پیش از بروز علائم و آزمایشات پیش از تولد باشد.

d. نادرست، همراهی جایگاه‌های پلی‌مورفیک با تفکیک بیماری برای محاسبه لگاریتم مقادیر احتمالات (LOD) کلیدی است.

e. نادرست، آنها ممکن است مهم باشند (به عنوان مثال، گروه‌های خونی).

۵. در ژنتیک جمعیت:

a. نادرست، میزان بروز بیماری نیز باید مشخص باشد.

b. صحیح، در بیماری اتوزومال مغلوب، بیشتر ژن‌های در جمعیت در هتروزیگوت‌های سالم وجود دارند.

c. صحیح، در بیماری‌های مغلوب، خواهر و برادرهای سالم

مشخص نمی‌شوند.

d. نادرست، اثرات بنیان‌گذار دلیل اصلی فراوانی آلل‌های خاص در گروه‌های جمعیتی است که میزان ازدواج‌های خویشاوندی اغلب بالاست، این امر به ویژه در مورد بیماری‌های اتوزومال مغلوب صدق می‌کند.

e. نادرست، فقط زمانی مفید است که یک جد مشترک از هر دو طرف خانواده (یعنی همخونی) وجود داشته باشد.

فصل ۸: محاسبه خطر

۱. احتمالات:

a. صحیح، این دو راه برای بیان احتمال یکسان می‌باشند.

b. صحیح، احتمال ۱ به این معنی است که این رویداد در ۱۰۰٪ مواقع رخ می‌دهد.

c. صحیح، احتمال اینکه هر دو پسر باشند $۱/۲ \times ۱/۲ = ۱/۴$ است، برای دختران نیز یکسان است. بنابراین شانس همجنس بودن (۰٫۵) $۱/۴ + ۱/۴ = ۱/۲$ است.

d. صحیح، این دو رویکرد برای محاسبه احتمال ضروری هستند.

e. صحیح، حدود ۷۰ درصد از هتروزیگوت‌ها این بیماری را نشان می‌دهند.

۲. برای یک بیماری اتوزومال مغلوب، احتمال اینکه کازین درجه اول یک فرد مبتلا ناقل باشد عبارت است از:

a. نادرست.

b. نادرست.

c. صحیح، والدین فرد مبتلا ناقلین اجباری هستند، عمه/خاله‌ها و دائی/عموها خطر ۱ در ۲ و کازین‌ها دارای خطر ۱ در ۴ می‌باشند.

d. نادرست.

e. نادرست.

۳. در وراثت وابسته به X مغلوب:

a. نادرست، اگر جنسیت جنین مذکر باشد، خطر ۱ در ۲ است.

b. نادرست، مذکر ممکن است مبتلا باشد زیرا یک جهش جدید رخ داده است.

c. صحیح، این مهم است و باید در محاسبه خطر و مشاوره مجاز باشد.

d. صحیح، این اطلاعات شرطی است که می‌تواند در محاسبات بیز گنجانده شود.

e. نادرست، این یک فرد کلیدی است که خطر آن باید قبل از ریسک مشاوره‌گیرنده محاسبه شود.

۴. در وراثت اتوزومال مغلوب میزان خطر ناقل بودن برادرزاده یک فرد مبتلا که از خواهر و برادر سالم فرد مبتلا به دنیا آمده است عبارت است از:

a. نادرست.

b. نادرست.

c. نادرست.

d. صحیح، خواهر و برادر سالم فرد مبتلا شانس ۲ در ۳ ناقل بودن دارند. پسر این شخص دارای خطری نصف آن است.

e. نادرست.

۵. اطلاعات تغییر میزان خطر:

a. صحیح، به عنوان مثال، یافته‌های جهش منفی هنگام آزمایش فیبروز کیستیک.

b. صحیح، داده‌های مربوط به سن شروع (بیان بالینی) باید از مطالعات بزرگ خانوادگی مشتق شوند.

c. نادرست، بدون این اطلاعات اشتباهات بزرگی رخ خواهد داد.

d. صحیح، یک خطر تجربی واقعاً یک تصویر نادرستی است و ممکن است برای یک وضعیت خاص صدق نکند.

e. نادرست، ممکن است دارای اهمیت زیادی باشد زیرا معیاری برای احتمال وقوع یک رویداد نوترکیبی میوزی بین مارکر و ژن جهش‌یافته است که باعث بیماری می‌شود.

فصل ۹: ژنتیک تکوین

۱. در تکوین، ژن‌های HOX :

a. صحیح، آنها در تعیین مکانی و الگوبرداری مهم هستند.

b. نادرست، سندرم‌های بدشکلی نسبتا کمی به طور مستقیم به جهش‌های ژن HOX، احتمالاً به دلیل جبران پارالوگ نسبت داده می‌شوند.

c. نادرست، آنها حاوی یک هومئوباکس حفاظت شده مهم با ۱۸۰ جفت باز هستند.

d. صحیح، آنها احتمالاً فقط در مراحل اولیه تکوین مهم می‌باشند.

e. صحیح، در مواردی که جهش‌های عوامل بدشکلی شناسایی شوند، ممکن است سیستم‌های اندامی مختلف درگیر باشند، به عنوان مثال، سندرم پا-دست- تناسلی (HOXA13).

۲. در جنین و رویان:

a. نادرست، این مورد دیرتر اتفاق می‌افتد و روند ایجاد محور اولیه بدن در هفته‌های دوم و سوم حاملگی است.

b. نادرست، اندام زایی (Organogenesis) عمدتاً بین هفته‌های ۴ تا ۱۸ حاملگی وقوع می‌یابد.

c. صحیح، ژن‌ها در این مسیرها به طور گسترده در سراسر بدن بیان می‌شوند.

d. نادرست، سومیت‌ها در جهت قدامی-خلفی تشکیل می‌شوند.

e. صحیح، در صورت جهش ژن‌های TBX3 و TBX5 به ترتیب منجر به سندرم اولنار-پستان و سندرم Holt Oram می‌شوند.

۳. در مورد مسیرها و فرآیندهای تکوینی:

a. نادرست، از اولین قوس حلقی (branchial) تشکیل می‌شود.

b. صحیح، بازآرایی صورت می‌گیرد به طوری که این عروق تبدیل به شریان‌های بزرگ می‌شوند.

c. صحیح، این در حیوانات ثابت شده است و در انسان نیز بسیار محتمل است.

d. نادرست، اکثر موارد آکندروپلازی ناشی از یک جهش خاص G380R می‌باشد که توسط یک جهش‌نقطه‌ای در نوکلئوتید ۱۱۳۸ ژن FGFR3 ایجاد می‌شوند. گاهی اوقات نیز جهش‌های دیگر بر روی قسمت اتصال به غشاء پروتئین تأثیر می‌گذارند.

e. نادرست، این انواع مختلف جهش DNA معمولا باعث به وجود آمدن فنوتیپ‌های بسیار متفاوتی می‌شوند (به عنوان مثال، ژن RET).

۴. در مورد کروموزوم X:

a. صحیح، گاهی اوقات ژن SRY در نوترکیبی با نواحی شبه اتوزومی کروموزوم‌های X و Y نقش دارد.

b. نادرست، تمام مناطق کروموزوم X خاموش نمی‌شوند. در غیر این صورت احتمالاً هیچ اثر فنوتیپی در سندرم ترنر وجود نخواهد داشت.

c. صحیح، با این حال، تنها زمانی که یک جهش در یک کروموزوم X وجود داشته باشد، عواقب و اثراتی به‌همراه دارد.

d. نادرست، SRY یک عملکرد آغازین مهم دارد، اما سایر ژن‌ها بسیار مهم هستند.

e. صحیح، برخی از رخدادهای غیرمعمول در دوقلوها رخ می‌دهد، که منجر به این نتیجه می‌شود که این فرآیندها ممکن است بهم مرتبط باشند.

۵. عوامل رونویسی:

a. نادرست، آنها به‌طور معمول پروتئین‌هایی هستند که به توالی‌های تنظیمی ویژه‌ای در DNA اتصال می‌یابند.

b. نادرست، آنها همچنین ژن‌ها را روشن می‌کنند.

c. صحیح، به عنوان مثال، یک پا ممکن است به جای آنتن رشد کند.

d. نادرست، فاکتورهای رونویسی برای ایجاد جانبیت طبیعی بسیار مهم می‌باشند.

e. صحیح، موتیف انگشت روی یک برآمدگی انگشت مانندی از اسیدهای آمینه را کد می‌کند که با یون روی یک کمپلکس تشکیل می‌دهد.

فصل ۱۰: ژنتیک بیماری‌های شایع، پلی‌ژنی و چند عاملی

۱. در مورد اوتیسم:

a. نادرست، این یک بیماری عصبی-تکوینی است و هیچ ناهنجاری متابولیکی مشاهده نمی‌شود.

b. نادرست، این مورد به معنای وراثت اتوزومال غالب است که میزان آن حدود ۲۰ درصد می‌باشد.

c. نادرست، اگرچه اوتیسم در سندرم X شکننده رخ می‌دهد، اکثریت قریب به اتفاق افراد مبتلا به این بیماری مبتلا نیستند.

d. صحیح، این مقدار برای اوتیسم با بروز کامل نزدیک به ۳٪ و برای علائم خفیف‌تر بیماری‌های طیف اوتیسمی ۳٪ بیشتر است.

e. نادرست، نسبت مرد به زن تقریباً ۴ :۱ است.

۲. آنالیز پیوستگی در بیماری‌های چند عاملی دشوارتر از بیماری‌های تک ژنی است به این دلیل که:

a. صحیح، شناسایی پلی‌ژن‌ها که هر کدام اثر کمی دارند، بسیار دشوار است.

b. صحیح، در یک بیماری تک ژنی با نفوذ کامل، یافتن خانواده‌هایی با میوزهای اطلاع دهنده کافی آسان‌تر است.

c. صحیح، آنالیز پیوستگی پارامتریک مستلزم آن است که نحوه وراثت تعیین شده باشد.

d. صحیح، عوامل ژنتیکی و محیطی مختلفی ممکن است در این امر نقش داشته باشند.

e. صحیح، تاخیر در سن بروز به این معنی است که وضعیت بیماری فرد ممکن است نامشخص باشد.

۳. مطالعات همراهی:

a. صحیح، بیماری و واریانت آزمایش شده ممکن است در یک زیر گروه جمعیتی رایج باشد، اما هیچ رابطه علّی وجود نداشته باشد.
b. صحیح، آزمایش عدم تعادل انتقال (TDT) از کنترل‌های خانوادگی استفاده می‌کند و بنابراین از اثرات طبقه بندی‌های جمعیتی جلوگیری می‌شود.
c. صحیح، تکرار مطالعات مثبت در جمعیت‌های مختلف شواهد همراهی را افزایش می‌دهد.
d. نادرست، مطالعات همراهی برای آزمایش واریانت‌های شناسایی شده با تکنیک‌های نقشه برداری ژن، از جمله آنالیز جفت خواهر و برادرهای مبتلا استفاده می‌شود.
e. صحیح، در صورتی که بیماران و گروه کنترل کاملاً مطابقت نداشته باشند، ممکن است واریانت‌های با اثرات کم و کوچک حذف و از دست بروند.

۴. واریانت‌های مختلف در ژن‌هایی که استعداد ابتلا به دیابت نوع ۲ (T2DM) می‌باشند یافت شده است:

a. صحیح، ژن کد کننده کالپین ۱۰ با کلون سازی موضعی در جفت خواهر و برادرهای مکزیکی آمریکایی شناسایی شد.
b. نادرست، هیچ ژن تایید شده استعداد ابتلا به T2DM با این رویکرد شناسایی نشده است.
c. صحیح، به عنوان مثال می‌توان به دو نوع زیرگروه دیابت با سن بروز در بلوغ در جوانان اشاره کرد.
d. صحیح، ژن‌های کدکننده زیر واحدهای کانال پتاسیم در سلول‌های β پانکراس کاندیدهای بیولوژیکی بودند.
e. صحیح، به عنوان مثال، واریانت G319S در HNF 1A فقط در جمعیت اوجی کری (یک گروه کانادایی اولین ملت) گزارش شده است.

۵. واریانت‌های ژن NOD2/CARD15:

a. نادرست، شواهد تا به امروز از نقش آن‌ها در بیماری کرون حمایت می‌کنند، نه در کولیت اولسراتیو.
b. صحیح، افزایش خطر برای هموزیگوت‌ها ۴۰ برابر و برای هتروزیگوت‌ها ۲٫۵ برابر برآورد شده است.
c. صحیح، یک اسکن گسترده ژنومی برای بیماری التهابی روده در ابتدا ناحیه 16p12 را شناسایی کرد.
d. نادرست، ژن NOD2/CARD15 NF κB را فعال می‌کند، اما این مجموعه در حال حاضر توسط موثرترین داروهای مورد استفاده برای درمان بیماری کرون مورد هدف قرار گرفته است.
e. نادرست، سه واریانت گزارش شده با فراوانی ۵% در جمعیت عمومی در مقایسه با فراوانی ۱۵% در بیماران مبتلا به بیماری کرون یافت می‌شوند.

فصل ۱۱: غربالگری بیماری‌های ژنتیکی

۱.

a. صحیح، با بررسی شواهدی از دو جمعیت سلولی.
b. صحیح، علائم بالینی محکم استثنا هستند تا قانون.
c. نادرست، واریانت‌های توالی DNA برای قابل استفاده بودن باید پلی‌مورفیک باشند.
d. نادرست، غربالگری باید در دوره نوزادی انجام شود و زودتر درمان شود تا به رشد و تکوین گفتار خوب کمک کند.
e. صحیح، به عنوان یک قاعده، این امر بسیار مطلوب و گاهی حیاتی است و نیاز به رضایت‌نامه آگاهانه دارد.

۲.

a. نادرست، راش صورت آنژیوکراتوم (آدنوم سباسئوم) اغلب وجود ندارد.
b. نادرست، ممکن است تا سن ۵ تا ۶ سالگی تعداد کافی لکه شیر قهوه
c. وجود نداشته باشد.
d. نادرست، آنها ممکن است به‌طور کامل درباره‌ی وضعیت ژنتیکی یک فرد اطلاع‌دهنده باشند.
e. صحیح، اکتازی دورال ستون فقرات کمری یک معیار مهم است.
f. نادرست، این معمولاً روش آنالیز است، اما در برخی شرایط مارکرهای DNA پیوسته اطلاع‌دهنده هستند، و در برخی موارد تحقیقات مرسوم (مانند تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، اولتراسونوگرافی) به اندازه کافی حساس و اختصاصی هستند.

۳.

a. نادرست، مشارکت در اصل باید داوطلبانه باشد.

b. صحیح، نتایج برنامه‌های غربالگری جمعیتی باید پیشرفتی درجهت نفع سلامتی باشد.
c. نادرست، این اختصاصیت یک آزمایش است.
d. صحیح، این گزینه به حساسیتی که به نسبت موارد مبتلای شناسایی شده متفاوت است، اشاره دارد (یعنی ممکن است برخی از موارد منفی کاذب نیز وجود داشته باشد).
e. صحیح، مشاوره تخصصی کافی باید در بخشی از برنامه آزمایش پیش بینی کننده گنجانده شود.

۴.

a. صحیح، یادآوری نتیجه، یا تفسیر آن، اغلب نادرست است.
b. نادرست، بیشترین میزان بروز یک بیماری جدی در بتا تالاسمی است: از هر ۸ نفر ۱ نفر ناقل است.
c. نادرست، این قبلاً اتفاق افتاده است و باید مورد توجه اساسی باشد.
d. نادرست، مزیت در آگاه کردن خانواده برای تصمیمات بعدی باروری است.
e. نادرست، اولین سنجش بیوشیمیایی اندازه گیری تریپسین واکنشگر ایمنی می‌باشد.

۵.

a. نادرست، اگرچه فراوانی ناقلین تقریبا ۱ در ۱۰ است، هیچ غربالگری جمعیتی در بریتانیا انجام نمی‌شود.
b. نادرست، به طور کلی، درصورتی که بتوان یک مداخله پزشکی مفید ارائه کرد، چنین آزمایشی باید تا زمانی که کودک به اندازه کافی بزرگ شود تا تصمیم بگیرد به تعویق بیفتد.
c. صحیح، آنها از دهه ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰ عملی شده‌اند.
d. صحیح، این یکی از به‌روزترین آزمایش‌های معرفی شده در برنامه می‌باشد.
e. نادرست، عملکرد اولیه آن‌ها در بخش خدمات مدیریت بالینی بیماران و خانواده‌ها است.

فصل ۱۲ : هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی‌ها

۱. در ارتباط با هموگلوبین‌های مختلف:
a. نادرست، زنجیره γ در HbF شباهت زیادی به زنجیره β بزرگسالان دارد و در ۳۹ اسید آمینه متفاوت است.
b. نادرست، این فقط برای زنجیره‌های α و γ صادق است. زنجیره β در اواخر زندگی جنین بیان می‌شود.
c. نادرست، زنجیره‌های α بسیار کمی وجود دارد که با زنجیره‌های β جایگزین می‌شوند.
d. نادرست، این نوعی از تالاسمی α است.
e. نادرست، آنها کم خونی خفیف دارند و علائم بالینی نادر است.

۲. در مورد بیماری سلول داسی شکل:
a. نادرست، این اثر به کاهش حلالیت و پلیمریزاسیون نسبت داده می‌شود.
b. صحیح، انسداد عروق می‌تواند ناشی از بحران داسی شکل باشد.
c. صحیح، یک باقیمانده والین جایگزین یک باقیمانده اسید گلوتامیک می‌شود.
d. نادرست، عفونت‌های تهدید کننده زندگی می‌تواند ناشی از انفارکتوس طحال باشد.
e. صحیح، این جهش‌ها باعث جایگزینی یک اسید آمینه می‌شوند.

۳. در مورد واریانت‌های هموگلوبین:
a. صحیح، این در مورد اکثر مواردی که شناخته شده‌اند صدق می‌کند.
b. نادرست، همه انواع جهش‌ها شناخته شده است.
c. نادرست، هایپرپلازی مغز استخوان رخ می‌دهد که به تغییرات فیزیکی مانند کالواریوم ضخیم منجر می‌شود.
d. صحیح، اکسیژن به این راحتی در بافت‌ها آزاد نمی‌شود.
e. صحیح، برای مثال HbH ناپایدار است.

۴. در مورد هموگلوبین (Hbs) در طول زندگی:
a. نادرست، یک بیماری ارثی می‌باشد.
b. نادرست، فقط بین ۲ تا ۷ ماه بارداری صادق است.
c. نادرست، مغز استخوان از ۶ تا ۷ ماهگی جنین شروع به تولید Hb می‌کند.
d. نادرست، تولید از ۲ تا ۳ ماه پس از تولد متوقف می‌شود.
e. صحیح، هیچ علائمی ایجاد نمی‌کند زنجیره‌های Hb تولید شده طبیعی هستند.

فصل ۱۳ : ایمونوژنتیک

۱. در مورد کمپلمان:

a. نادرست، آبشار همچنین می‌تواند توسط مسیر آلترناتیو فعال شود.
b. صحیح، سطح C4 کاهش می‌یابد و تولید C2b کنترل نشده است.
c. نادرست، سطح C3 طبیعی است، سطح C4 کاهش می‌یابد.
d. صحیح، C3b به سطح میکروارگانیسم‌ها می‌چسبد.
e. نادرست، کمپلمان مجموعه‌ای از حداقل ۲۰ پروتئین پلاسما است که با یکدیگر برهم کنش دارند.

۲. در ایمونولوژی:
a. نادرست، از چهار زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده است (دو زنجیره سبک و دو زنجیره سنگین).
b. نادرست، بر روی کروموزوم‌های مختلف توزیع می‌شوند.
c. نادرست اهداکنندگان احتمالاً دارای هاپلوتیپ‌های آنتی‌ژن لکوسیت انسانی مشترکی می‌باشند که برای سازگاری بافتی بسیار مهم است.
d. صحیح، اینها عبارتند از: مناطق متغیر، متنوع، اتصالی و ثابت.
e. صحیح، گیرنده‌های آنتی‌ژن حاوی دو دومن شبیه به ایمونوگلوبولین هستند.

۳. در بیماری‌های ایمونولوژیکی و ایمنی:
a. نادرست، آنها فقط برای ۳ تا ۶ ماه محافظت می‌شوند.
b. نادرست، نقص ایمنی مرکب شدید(SCID) وابسته به X شامل ۵۰ تا ۶۰ درصد موارد کل است.
c. صحیح، SCID با لنفوسیت‌های B مثبت به دلیل نقص JAK3 می‌توانند تحت بالینی باشند.
d. صحیح، نقص در عملکرد یا تکثیر سلول T.
e. نادرست، بیماری گرانولوماتوز مزمن یک بیماری وابسته به X در ایمنی سلولی است.

۴. در بیماری‌های ایمونولوژیک رایج:
a. نادرست، به عنوان یک نقص ایمنی ثانویه یا مرتبط طبقه‌بندی می‌شود.
b. صحیح، نقص ایمنی معمولاً خفیف است و با افزایش سن و با رشد تیموس، سیستم ایمنی تقویت می‌یابد. افراد در دوران کودکی مستعد ابتلا به عفونت‌های ویروسی می‌باشند.
c. نادرست، علت نقص ایمنی متغیر رایج به خوبی شناخته نشده است و اغلب یک بیماری در دوران بزرگسالی است.
d. نادرست، خطر برای بستگان درجه یک افزایش یافته است، اما الگوی شجره بیشتر نشان دهنده وراثت چند عاملی است.
e. صحیح، نارسایی در رشد ممکن است تنها سرنخ برای یک بیماری نقص ایمنی باشد.

فصل ۱۴ : اساس ژنتیک سرطان

۱. مکانیسم‌های ژنتیکی که منجر به سرطان می‌شوند:
a. صحیح، بهترین مثال شناخته شده لوسمی میلوئید مزمن و کروموزوم فیلادلفیا است.
b. نادرست، ژن‌های سرکوبگر تومور شایع‌تر از انکوژن‌ها هستند.
c. صحیح، آپوپتوز مرگ سلولی برنامه ریزی شده طبیعی است.
d. نادرست، فقدان هتروزیگوسیتی اشاره به وجود دو آلل معیوب در یک ژن سرکوبگر تومور دارد.
e. نادرست، گرچه مهم است، جهش‌های APC بخشی از توالی تغییرات ژنتیکی می‌باشد که به سرطان کولورکتال منجر می‌شود.

۲. در سندرم‌های سرطان خانوادگی:
a. صحیح، الگو رتینوبلاستوما بود، و این فرضیه (پیشنهاد شده توسط نادسون، ۱۹۷۱) متعاقبا درست بودن آن ثابت شد.
b. نادرست، جهش در TP53 در بسیاری از سرطان‌ها یافت می‌شود، اما در سندرم Li Fraumeni در رده زایشی قرار دارند.
c. نادرست، در نئوپلازی غدد درون ریز متعدد (MEN) نوع ۲ دخیل است، اما در نئوپلازی غدد درون ریز متعدد نوع ۱ دخیل نیست.
d. صحیح، خطر قابل توجه پولیپ روده کوچک و سرطان اثنی‌عشر (Duodenal cancer) وجود دارد.
e. صحیح، زنان مبتلا به این بیماری تا ۵۰ درصد در طول زندگی در معرض خطر هستند.

۳. در سندرم‌های سرطان خانوادگی:
a. صحیح، این سندرم با بیماری کاودن آللی است که در آن سرطان تیروئید فولیکولی ممکن است رخ دهد.
b. صحیح، خطر مادام العمر ممکن است در محدوده ۱۶٪ باشد.
c. نادرست، ژن‌های BRCA1 و BRCA2 همه سرطان‌های پستان خانوادگی را در بر نمی‌گیرند.
d. نادرست، خطر ابتلا به سرطان پستان در طول زندگی برای زنان ناقل BRCA1 و BRCA2،60 تا ۸۵ % است.
e. نادرست، این مقدار تقریباً ۱۵ درصد است.

۴. در سندرم‌های سرطان خانوادگی:

a. نادرست، همانژیوبلاستوم مغزی یک تومور شایع در بیماری فون هیپل لینداو (VHL) است.

b. نادرست، این تومور در نئوپلازی غدد درون ریز متعدد (MEN) نوع ۲ و بیماری VHL دیده می‌شود.

c. صحیح، خطر ابتلا به سرطان پستان خانوادگی نیز افزایش می‌یابد.

d. صحیح، لکه‌های ملانین در سندرم پوتز جگر، کارسینوم سلول‌های بازال در سندرم گورلین و تومورهای پوستی در شکل Muir Torré سندرم لینچ.

e. نادرست، این مقدار تقریباً یک سوم است.

۵. در مورد پیشگیری از سرطان و غربالگری:

a. صحیح، کارسینوم سلول‌ها شفاف کلیوی خطر قابل توجهی در بیماری VHL است.

b. نادرست، تشخیص سرطان پستان با ماموگرافی در زنان یائسه آسان‌تر است.

c. نادرست، باید بلافاصله پس از تولد شروع شود.

d. نادرست، این غربالگری در چندین سناریو سابقه خانوادگی که معیارهای آمستردام را ندارند توصیه می‌شود.

e. نادرست، به شدت در پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP) نمایان شده است، اما در زنان برای جهش BRCA1 مثبت خیر.

فصل ۱۵: فارماکوژنومیک، پزشکی شخصی، و درمان بیماری‌های ژنتیکی

۱. داروهای تیوپورین که برای درمان سرطان خون استفاده می‌شوند:

a. صحیح.

b. صحیح، برای درمان بیماری‌های خود ایمنی و جلوگیری از رد پیوند اعضا استفاده می‌شوند.

c. نادرست، آنها می‌توانند در ۱۰٪ تا ۱۵٪ از بیماران سمی باشند.

d. صحیح، شامل لکوپنی و آسیب شدید کبدی است.

e. صحیح، واریانت‌های موجود در ژن TPMT با سمیت تیوپورین همراه است.

۲. آنزیم‌های کبدی که نشان‌دهنده تنوع ژنتیکی در بیان می‌باشند و از این رو بر پاسخ به داروها تأثیر می‌گذارند عبارتند از:

a. صحیح، نقص کامل این آنزیم به بیماری کریگلر ناچار نوع ۱ منجر می‌شود.

b. نادرست، واریاسون N استیل ترانسفراز بر متابولیسم ایزونیازید تأثیر می‌گذارد.

c. نادرست، فقدان استالدئید دهیدروژناز با واکنش حاد برافروختگی به الکل همراه است.

d. صحیح، تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد از جمعیت‌های اروپا متابولیزه کننده ضعیف دبریزوکوئین هستند زیرا یک واریانت هموزیگوت در ژن CYP2D6 وجود دارد.

e. صحیح، واریانت‌های CYP2C9 با کاهش متابولیسم وارفارین مرتبط است.

۳. نمونه‌هایی از بیماری‌هایی که در آنها درمان ممکن است تحت تأثیر فارماکوژنومیک باشد عبارتند از:

a. نادرست، بیماران مبتلا به جهش گلوکوکیناز معمولا تنها با رژیم غذایی درمان می‌شوند.

b. صحیح، بیماران مبتلا به جهش HNF 1A به سولفونیل اوره حساس هستند.

c. صحیح، اباکاویر یک داروی موثر است، اما در تقریباً ۵٪ از بیماران حساسیت بالقوه کشنده نشان داده شده است.

d. صحیح، برخی از بیماران نسبت به داروی فلبامات واکنش‌های نامطلوب نشان می‌دهند.

e. صحیح، غیرفعال کننده‌های آهسته ایزونیازید بیشتر در معرض عوارض جانبی هستند.

۴. روش‌هایی که در حال حاضر برای درمان بیماری‌های ژنتیکی استفاده می‌شوند عبارتند از:

f. نادرست، ژن درمانی با سلول زایشی (جنسی) به دلیل نگرانی‌های ایمنی و خطر انتقال تغییرات ژنتیکی به نسل‌های آینده غیرقابل قبول تلقی می‌شود.

g. صحیح، به عنوان مثال، پیوند مغز استخوان برای درمان انواع نقص‌های ایمنی ارثی به‌کار گرفته می‌شود.

h. صحیح، به عنوان مثال می‌توان به جایگزینی فاکتور VIII یا IX در بیماران مبتلا به هموفیلی اشاره کرد.

i. صحیح، به عنوان مثال، مقادیر فنیل آلانین محدود در رژیم غذایی بیماران مبتلا به فنیل کتونوری.

j. نادرست، این درمان بالقوه در مدل‌های حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته است.

۵. ژن درمانی ممکن است توسط:

a. صحیح، لیپوزوم‌ها به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا ایمن و مطمئن هستند و می‌توانند انتقال ژن‌های بزرگ را تسهیل کنند.

b. صحیح، در کارآزمایی ژن درمانی CFTR از وکتورهای ویروسی وابسته به آدنو استفاده کرده‌اند.

c. نادرست، الیگونوکلئوتیدهای آنتی سنس باید به سلول‌های هدف تحویل داده شوند.

d. صحیح، لنتی ویروس‌ها ممکن است برای انتقال ژن‌ها به سلول‌های غیرقابل تقسیم مفید باشند.

e. صحیح، به عنوان مثال تزریق فاکتور IX پلاسمید به فیبروبلاست بیماران مبتلا به هموفیلی B است.

۶. ژن درمانی با موفقیت برای درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های زیر استفاده شده است:

a. نادرست، کارآزمایی‌ها انتقال ایمن ژن CFTR به مجرای بینی را نشان داده‌اند، اما درمان واقعاً مؤثر فیبروز کیستیک با این روش هنوز امکان پذیر نیست.

b. صحیح، تعدادی از بیماران با موفقیت درمان یافته‌اند، اگرچه نگرانی زمانی که دو پسر به سرطان خون (leukemia) مبتلا شدند، ایجاد شد.

c. نادرست، این موجب ایجاد مشکل خواهد شد زیرا تعداد زنجیره‌های گلوبین α و β باید برابر باشد یا ممکن است یک فنوتیپ تالاسمی ایجاد شود.

d. صحیح، برخی از بیماران توانسته‌اند فاکتورهای انعقادی خارجی را کاهش دهند.

e. صحیح، اگرچه تلاش‌های اولیه با عدم موفقیت همراه بود، برخی از بیماران اکنون با انتقال ژن ex vivo با موفقیت درمان یافته‌اند.

۷. روش‌های بالقوه ژن درمانی برای سرطان عبارتند از:

a. صحیح، یک مثال مهارکننده پروتئین کیناز می‌باشد که برای درمان لوسمی میلوئید مزمن استفاده می‌شود.

b. صحیح، ممکن است از طریق بیان بیش از حد اینترلوکین‌ها رخ دهد.

c. نادرست، ممکن است عوامل ضد رگ‌زایی (Antiangiogenic) برای کاهش خون رسانی به تومورها استفاده شود.

d. صحیح، تداخل RNA (RNA interference) یک تکنیک جدید امیدوارکننده می‌باشد که می‌تواند برای هدف قرار دادن ژن‌های بیش از حد بیان شده مرتبط با سرطان استفاده شود.

e. صحیح، برای تعیین کاربرد و سودمندی این تکنیک تعدادی کارآزمایی در حال انجام است.

فصل ۱۶: ناهنجاری‌های مادرزادی، سندرم‌های بدشکلی و ناتوانی‌های یادگیری

۱.

a. نادرست، این مقدار تقریباً ۲۵٪ می‌باشد.

b. صحیح، این مقدار از مطالعات انجام شده کروموزومی بدست‌آمده است. اگر همه ناهنجاری‌های تک ژنی کشنده را بتوان گنجاند، ممکن است بیشتر باشد.

c. نادرست، این مقدار ۲ تا ۳ درصد می‌باشد.

d. نادرست، این نمونه‌ای از دفورمه شدن است.

e. صحیح، 'توالی' به مجموعه‌ای از رویدادها که از یک ناهنجاری منفرد ردیابی و شروع می‌شوند، اشاره دارد.

۲.

a. نادرست، سندرم به دلیل ماهیت بسیار قابل تشخیص این بیماری صحیح است.

b. نادرست، مشخص شده است که این جهش در یک ژن واحد به نام NSD1 ایجاد می‌شود.

c. صحیح، این مقدار بین جمعیت‌ها متفاوت است و با مصرف اسید فولیک قبل از بارداری کاهش می‌یابد.

d. نادرست، این موردِ به خوبی شناخته و تعریف شده یک بیماری اتوزومال مغلوب می‌باشد.

e. صحیح، ممکن است کروموزومی، اتوزومال غالب یا اتوزومال مغلوب باشد.

۳.

a. صحیح، تراتوژن نشان دهنده یک از هم گسیختگی شیمیایی یا سمی است.

b. صحیح، آژنزی کلیه باعث الیگوهیدرآمنیوز می‌شود که به دلیل دفورمه شدن منجر به پاچنبری(talipes) می‌شود.

c. نادرست، افزایش قابل توجهی از نقایص اندام‌های مختلف رخ می‌دهد.

d. صحیح، یک اثر عمومی بر روی یک بافت خاص مانند استخوان یا پوست وجود دارد.

e. نادرست، این مقدار بسیار بالاتر و تقریباً ۵۰٪ است.

۴. در رابطه با تأثیرات مادر بر تکوین جنین:

a. صحیح، ناشنوایی و نقایص بینایی متفاوت از علائم آن است.
b. نادرست، سه ماهه اول بسیار خطرناک‌تر است.
c. صحیح، نقایص مهره‌ای در هر سطحی از جمله آژنزی ساکرال ممکن است.
d. نادرست، این برای برخی از جمعیت‌ها صادق است، اما نه در همه‌ی جمعیت‌ها.
e. صحیح، تنگی شریان ریوی محیطی در مورد سرخجه مادرزادی.

۵. در شرایطی که اغلب غیر مندلی هستند:

a. صحیح، بروز بین ۱ در ۵۰۰ تا ۱ در ۱۰۰۰ است.
b. نادرست، خطر عود مجدد کم است به این دلیل که تصور می‌شود در بسیاری از موارد ژنتیکی نیستند.
c. نادرست، مطالعات بزرگ بسیاری از خانواده‌ها مورد نیاز است.
d. صحیح، سندرم اسمیت لملی اوپتیز نقص متابولیسم کلسترول است که بر مسیر سونیک هج-هاگ تأثیر می‌گذارد.
e. نادرست، این رقم تا ۱۰ مورد در ۱۰۰۰ است.

فصل ۱۷ : اختلالات کروموزومی

۱. در ارتباط با آنیوپلوئیدی‌ها:

a. صحیح، تعداد کروموزوم‌ها در سال ۱۹۵۶ و ساختار DNA در سال ۱۹۵۳ تایید شد.
b. صحیح، طیف گسترده‌ای از کاریوتیپ‌های غیرطبیعی در سقط‌های خودبخودی رخ می‌دهد، اما X ۴۵، از شایع‌ترین موارد می‌باشد.
c. نادرست، برآورد می‌شود که ۸۰ درصد از تمام جنین‌های سندرم داون خود به خود سقط می‌شوند.
d. صحیح، اگرچه خطر ابتلا به سندرم داون با افزایش سن مادر افزایش می‌یابد، اما نسبت زیادی از کودکان از مادران جوان‌تر بدنیا آمده‌اند به این معنی است که اکثر نوزادان مبتلا به سندرم داون در این گروه متولد می‌شوند.
e. نادرست، نسبت کمی دارای ضریب هوشی پایین‌تر از محدوده نرمال می‌باشند.

۲. در ارتباط با ناهنجاری‌های کروموزومی شایع:

a. نادرست، چنین کودکانی معمولاً طی چند روز یا چند هفته پس از تولد فوت می‌کنند.
b. نادرست، مردان مبتلا به سندرم کلاین فلتر 47 XXY، معمولاً نابارور هستند.
c. صحیح، این بخش قابل توجهی از موارد را به خود اختصاص می‌دهد.
d. نادرست، در موارد دیزومی تک‌والدی یا نقایص مرکز نشان‌گذاری مشاهده نمی‌شود.
e. صحیح، حذف در 22q11.2 یک ناحیه تقریباً ۳ مگا باز است که توسط توالی‌های بسیار مشابه DNA احاطه شده است.

۳. در بیماری‌های ریزحذفی:

a. صحیح، احتمالاً به دلیل کمبود هاپلوئیدی برای الاستین است.
b. نادرست، یکی از ویژگی‌های شناخته شده سندرم پرادر ویلی بیماری قلبی مادرزادی نیست.
c. نادرست، کروموزوم 11p13 و ممکن است یکی از علائم تومور ویلمز، آنیریدیا، ناهنجاری‌های ادراری تناسلی، و سندرم ناتوانی ذهنی (WAGR) و سندرم بکویت ویدمن باشد.
d. صحیح، جهش در ژن PAX6 یا حذف این لکوس را در 11p15 در بر می‌گیرد.
e. صحیح، فنوتیپ‌های رفتاری می‌توانند بسیار آگاهی‌دهنده باشند (به عنوان مثال، سندرم اسمیت مگنیس).

۴.

a. نادرست، این مقدار تقریباً ۱ در ۱۰۰۰ است.
b. نادرست، ضریب هوش (Intelligence quotient) ۱۰ تا ۲۰ درجه کاهش می‌یابد، اما ناتوانی ذهنی یک ویژگی نیست.
c. صحیح، ممکن است رده سلولی دیگر طبیعی باشد اما می‌تواند دارای مواد کروموزوم Y نیز باشد.
d. نادرست، دارای باروری طبیعی و نرمال هستند.
e. صحیح، این رخداد به دلیل ناپایداری DNA می‌باشد.

۵.

a. صحیح، این جهش از یک مرد ناقل طبیعی به دخترانش اساساً بدون تغییر منتقل می‌شود.
b. نادرست، علاوه بر FRAXE، FRAXA و FRAXF نیز وجود دارد، اگرچه نادر هستند.

c. صحیح، سندرم عدم حساسیت به آندروژن می‌تواند به این شکل وجود داشته باشد.
d. نادرست، این غیر قابل اعتماد است. آنالیز DNA ضروری است.
e. نادرست، این مقدار حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد است.

فصل ۱۸ : خطاها و نقایص مادرزادی متابولیسمی

۱. در هایپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) :
a. صحیح، شایع‌ترین نقص آنزیمی نقص ۲۱ هیدروکسیلاز است.
b. صحیح، در اشکال نادر رخ می‌دهد: نقص β3- دهیدروژناز، α5- ردوکتاز و نقص دسمولاز.
c. صحیح، ممکن است هیپوناترمی و هیپرکالمی شدید باشد و منجر به کاهش (collapse) گردش خون شود.
d. نادرست، کورتیزول و فلودروکورتیزون مادام‌العمر در CAH با از دست دادن نمک و املاح مورد نیاز هستند.
e. نادرست، باروری در شکل از دست دادن نمک کاهش می‌یابد.

۲. فنیل کتونوری:
a. نادرست، یک شکل خوش خیم و همچنین ناهنجاری‌های سنتز کوفاکتور مشاهده می‌شود.
b. نادرست، محدودیت غذایی فنیل آلانین فقط در دوران کودکی و بارداری ضروری می‌باشد.
c. صحیح، این‌ها در صورت عدم درمان علائم هستند.
d. صحیح، افراد مبتلا دارای رنگدانه کاهش یافته هستند.
e. نادرست، یک مسیر متفاوت است.

۳. هپاتومگالی یک ویژگی مهم در موارد زیر است:
a. صحیح، یکی از ویژگی‌های بیشتر موکوپلی ساکاریدوزها هپاتومگالی است.
b. صحیح، یکی از ویژگی‌های بیشتر اختلالات ذخیره گلیکوژن البته نه در همه موارد هپاتومگالی است.
c. نادرست، این یک ویژگی نیست، حتی در به اصطلاح پورفیری‌های کبدی.
d. صحیح، این یکی از اسفنگولیپیدوزها - بیماری‌های ذخیره لیپیدی است.
e. نادرست، سیروز کبدی می‌تواند در موارد درمان نشده رخ دهد.

۴. در مورد بیماری‌های میتوکندریایی:
a. نادرست، الگوهای اصلی وراثت در جایی که پروتئین‌های میتوکندریایی توسط ژن‌های هسته‌ای کد می‌شوند نیز مشاهده می‌شود.
b. صحیح، به ویژه در نوروپاتی، آتاکسی و رتینیت پیگمانتوزا و دیابت و ناشنوایی ارثی از مادر (MIDD)
c. صحیح، ۳۷ محصول ژنی وجود دارد.
d. نادرست، بیماری لِی (Leigh disease) از نظر ژنتیکی هتروژن است.
e. صحیح، ژن G4.5 جهش یافته است و ۳ متیل گلوتاکونیک اسید ادراری افزایش می‌یابد، اما این ارتباط هنوز مشخص نیست.

۵. در مورد شرایط متابولیک:
a. صحیح، چرخه کارنیتین برای انتقال اسیدهای چرب با زنجیره بلند به درون میتوکندری مهم و حائز اهمیت می‌باشد.
b. صحیح، حدود ۹۰ درصد از آلل‌ها ناشی از همین جهش هستند و غربالگری جمعیت نوزادان پیشنهاد شده است.
c. نادرست، نقایص مادرزادی متابولیسمی در انتقال مس است.
d. صحیح، این علائم باید مورد بررسی فوری اسیدوری‌های آلی و بیماری‌های میتوکندریایی، از جمله موارد دیگر قرار گیرند.
e. نادرست، علائم مهم رادیولوژیکی ممکن است در بیماری‌های پراکسیزومال و ذخیره‌ای دیده شود.

فصل ۱۹ : بیماری‌های تک‌ژنی اصلی

۱. بیماری هانتینگتون (HD) :
f. نادرست، در اسپرماتوژنز ناپایداری میوزی بیشتر از اووژنز می‌باشد.
g. صحیح، از مطالعات انجام شده در ونزوئلا نشان داده شده است.
h. نادرست، مدت زمان تقریباً ۱۵ تا ۲۰ سال می‌باشد.
i. صحیح، برای نفوذپذیری کاهش یافته که آلل‌ها حاوی ۳۶ تا ۳۹ تکرار هستند، صادق است.
j. نادرست، درجاتی از مشکلات شناختی ممکن است بخشی از مرحله اولیه علائم HD باشد، اما زوال عقل یک پیشرفت در مراحل بعدی است.

۲. دیستروفی میوتونیک:
a. نادرست، خواب آلودگی شایع می‌باشد.
b. نادرست، هیپوتونی نوزادی.

c. صحیح، از طریق پروتئین متصل شـــونده CUG RNA، که با انواع ژن‌ها تداخل دارد.
d. صحیح، یکـــی از ویژگی‌های مهم دیســـتروفی میوتونیک و ناهنجاری تعیین کننده بسیاری از کانالوپاتی‌ها می‌باشد.
e. نادرست، دیستروفی میوتونیک نوع ۲ به دلیل توالی‌های تکرار شونده ۴ جفت بازی (CCTG)n ایجاد می‌شود.

۳.

a. نادرست، جهش Phe508del شایع ترین است.
b. صحیـــح، قطعه پلی‌تیمیدیـــن – 5T، 7T، و 9T – می‌تواند با فنوتیپ‌های مختلف فیبروز کیستیک مرتبط باشد.
c. نادرســـت، این در مورد بیشتر آریتمی‌های وراثتی قلبی صادق اســـت. کاردیومیوپاتی‌ها اغلب به دلیل نقص در پروتئین‌های ماهیچه سارکومریک ایجاد می‌شوند.
d. صحیح، این کمپلکس گلیکوپروتئین در غشـــا ماهیچه شامل واحدهای مختلفی اســـت. به عنوان مثال، نقص در آنها باعث ایجاد دیستروفی‌های مختلف لیمب گریدل می‌شود.
e. نادرست، این بیماران هوش طبیعی دارند.

۴.

a. نادرست، آنها با توجه به تفکر فعلی کاندیدای خوبی هستند.
b. نادرست، این تنها بخشی از معیارهای سیستم اسکلتی می‌باشد.
c. نادرست، تصور بر این است که این یک بیماری با نفوذپذیری کامل است.
d. صحیح، این معمولاً حاد و شـــدید نیســـت، امـــا یک ویژگی شناخته شده است.
e. نادرست، عکس این قضیه است.

۵. در بیماری‌های عصبی عضلانی:
a. نادرست، این یک طبقه بندی فیزیولوژیکی-عصبی است.
b. صحیح، اتوزومال غالب، اتوزومال مغلوب و وابسته به X.
c. صحیـــح، جهش‌هایـــی در پروتئین میلیـــن محیطی بر روی سلول‌های شوان تأثیر گذار است.
d. نادرســـت، آن‌ها آزمایش‌های تشخیصی خوبی نیستند و باید آنالیز DNA انجام شود.
e. نادرست، این یک آریتمی قلبی ارثی است.

فصل ۲۰: آزمایشات پیش از تولد و ژنتیک باروری

۱. در آزمایشات پیش از تولد:
a. نادرســـت، هنوز هم به‌طور عمده در هفته ۱۶ بارداری صورت می‌گیرد.
b. نادرســـت، آنها همچنین از آمنیون و اپیتلیوم مجاری ادراری رویان منشاء می‌گیرند.
c. نادرســـت، خطر کمی برای ایجاد ناهنجاری‌های اندام وجود دارد. نمونه برداری از پرزهای کوریونی نباید قبل از هفته ۱۱ بارداری انجام شود.
d. نادرســـت، خطر اندک اما قابل توجهی از کاریوتایپ متفاوت ناشی از موزاییسم محدود به جفت وجود دارد.
e. نادرســـت، اســـکن آنومالی‌های جنین معمولاً در حدود هفته ۲۰ بارداری صورت می‌گیرد زیرا اســـکن اولیه به اندازه کافی حساسیت ندارد.

۲. در مورد مارکرهای دوران بارداری:
a. صحیح، این بخشی از آزمون ترکیبی (سه گانه) است.
b. صحیح، این بخشی از آزمون ترکیبی (سه گانه) است.
c. نادرســـت، در تریزومی ۱۸ ســـطح همه مارکرهای سرم مادر پایین هستند.
d. نادرست، تقریباً ۸۶٪ بهترین مقدار به دست آمده می‌باشد.
e. صحیح، دو جنین به جای یک جنین وجود دارد.

۳.

a. نادرست، دقت بیشتر از ۹۹% است.
b. صحیح، به ویژه آنیوپلوئیدی‌ها.
c. صحیح، احتمالاً به دلیل وجود مکونیوم انجام می‌باشد.
d. صحیح، بیشتر موارد سندرم داون ناشی از عدم تفکیک میوزی است.
e. صحیح، بعید به نظر می‌رســـد که اثـــرات بالینی متفاوتی در اعضای مختلف یک خانواده داشته باشند.

۴. در کمک باروری:
a. نادرســـت، مجوز از ســـازمان لقاح و جنین شناســـی انسانی (HFEA) مورد نیاز است.
b. نادرســـت، این غیرقانونی نمی‌باشـــد اما به مجوز HFEA در بریتانیا نیاز دارد.

c. صحیح، این کار برای جلوگیری از حضور اسپرم اضافی انجام می‌شود.
d. نادرست، این مقدار کمتر است، در حدود ۲۵٪ تا ۳۰٪.
e. صحیح، تعداد فزاینده‌ای از بیماری‌های تک ژنی را می‌توان با تشخیص غیر تهاجمی پیش از تولد در دوران بارداری تشخیص داد.

۵.

a. صحیح، ناهنجاری‌های جزئی کروموزومی در ۱۰ تا ۱۲ درصد از مردان مبتلا به آزواسپرمی یا الیگواسپرمی شدید وجود دارد که برخی از آنها قابل ارث رسیدن هستند.
b. نادرست، قانون این است که بیش از ۱۰ حاملگی ممکن از یک اهدا کننده حاصل نشود.
c. نادرست، آنها حق دارند هویت والدین اهداکننده خود را بدانند، اما تنها زمانی که به سن ۱۸ سالگی برسند.
d. نادرست، آزمایش غیر تهاجمی پیش از تولد کاربردهای فزاینده‌ای خواهد داشت اما به طور کامل جایگزین روش‌های دیگر مانند اولتراسونوگرافی نخواهد شد.
e. نادرست، این مقدار تقریباً ۱ در ۷ است.

فصل ۲۱: مشاوره ژنتیک

۱.

a. نادرست، این مورد مشاورگیرنده می‌باشد، پروباند فرد بیمار است.
b. نادرست، رتینیت پیگمانتوزا از تمام الگوهای توارث اصلی می‌تواند تبعیت کند.
c. نادرست، بسیار بیشتر است - انتقال اطلاعات مربوطه، ارائه گزینه‌ها و تسهیل تصمیم گیری در مواجهه با انتخاب‌های دشوار.
d. نادرست، مشاوره غیر دستوری/هدایتی هدف است زیرا بیماران/مراجعان باید خودشان بعنوان فرد تصمیم گیرنده باشند.
e. صحیح، بیماران اطلاعات میزان خطر را به طور دقیق به یاد نمی‌آورند و مقادیر مهم دیگری برای رضایت بیمار وجود دارد.

۲.

a. نادرست، میزان خطر تقریباً دو برابر خطر زمینه‌ای است.
b. صحیح، این یک رابطه خویشاوندی درجه دو است.
c. نادرست، میزان خطر تقریباً ۲۵٪ می‌باشد.
d. نادرست، در بسیاری از جوامع به‌طور کامل طبیعی است.
e. نادرست، این مورد به هر رابطه‌ای اطلاق می‌شود، به‌عنوان مثال ارتباط دایی/عمو خواهرزاده (درجه دوم)، کازین‌های درجه سوم (درجه هفتم).

۳.

a. نادرست، احساس گناه از سوی والدین و پدربزرگ و مادربزرگ زمانی که یک بیماری ژنتیکی برای اولین بار در کودک تشخیص داده می‌شود، رایج است.
b. نادرست، بسیاری از بیماران پیش از مشاوره ژنتیک تصمیم خود را اتخاذ کرده اما پس از مشاوره باید خیلی بهتر از آنها مطلع شوند و آگاه باشند.
c. صحیح، میزان خطر از هر پدربزرگ و مادربزرگ ۱ در ۶۴ است، بنابراین میزان خطر مرکب $\frac{1}{32} = \frac{1}{64} + \frac{1}{64}$ است.
d. نادرست، چنین آزمایشی به شدت ممنوع است، و شاخص‌های آزمایشات ژنتیک باید یکسان باشد، اگرچه گاهی اوقات فشار از سوی آژانس‌ها یا حتی دادگاه‌ها اعمال می‌شود.
e. نادرست، گروه‌های حمایتی خوب از بیماران نقش مهمی دارند و خود بیماران/خانواده‌ها از وضعیت بیماری‌شان مطلع می‌باشند.

پاسخ و بحث مبتنی بر موارد مشاهده شده

فصل ۶: الگوهای وراثت

مورد ۱

۱. ممکن است مشکلاتی که در اعضای خانواده شرح داده شده است غیرمرتبط باشد، اما بعید است. اگر این بیماری از پدربزرگ مادری منتقل شده باشد، یا اتوزوم غالب با شدت بیان متغیر یا وابسته به X است. در نظر گرفتن هر دو احتمال ضروری است، زیرا این امر بر مشاوره ژنتیکی تأثیر می‌گذارد و ممکن است تعیین کننده نوع آزمایش ژنتیکی باشد.

۲. آتاکسی‌های مغزی-نخاعی گروهی از بیماری‌های از نظر ژنتیکی هتروژن هستند که به‌طور معمول از توارث اتوزومال غالب پیروی می‌کنند و می‌توانند به این شکل مشاهده شوند. ممکن است شکلی از فلج اسپاستیک توارثی، که از نظر ژنتیکی نیز هتروژن است، معمولاً از توارث اتوزومال غالب پیروی می‌کند، اگرچه اشکال اتوزومال مغلوب و وابسته به X شرح داده شده است. جدای از این موارد، آدرنولوکودیستروفی وابسته به X نیز باید در نظر گرفته شود، به ویژه اگر که پسر نشانه‌هایی از مشکلات شناختی و مشکلات رفتاری دارد. این مورد بسیار مهم است، نه تنها به این دلیل که می‌تواند در اوایل زندگی وجود داشته باشد، بلکه به دلیل احتمال پتانسیل ناکفایتی آدرنال مورد توجه قرار می‌گیرد.

مورد ۲

۱. گذشته از اطلاعات دقیق سابقه خانوادگی، در موارد ناشنوایی حسی-عصبی مادرزادی (SNHL) بررسی احتمال عفونت‌های مادرزادی (که ممکن است در بزرگسالان پس از این گذشت زمان غیرممکن باشد)، معاینات چشم (سندرم آشر Usher syndrome) و بررسی‌های قلبی (سندرم جرول و لانگ نیلسن Jervell and Lange–Nielsen syndrome) معمول است، اسکن تصویربرداری رزونانس مغناطیسی از گوش داخلی (سندرم پندرد Pendred syndrome) و اودیوگرام والدین نیز صورت می‌گیرد.

۲. این احتمال وجود دارد که او مبتلا به ناشنوایی حسی-عصبی اتوزومال مغلوب (SNHL) باشد، با توجه به اینکه او یک برادر مبتلا دارد که او همچنین ممکن است مبتلا به SNHL اتوزومال مغلوب باشد، در این صورت فرزندان آنها ممکن است ۱۰۰٪ احتمال به ارث بردن SNHL را داشته باشند، یا احتمال بسیار کمی برای مبتلا شدن داشته باشند زیرا ناشنوایی آنها نتیجه جهش‌هایی در ژن‌های مختلف است. با این حال، این امکان نیز وجود دارد که ناشنوایی وابسته به X مغلوب همراه با خطرات مربوطه در نوه‌های پسری از طریق هر یک از دخترها (ناقل(های) اجباری) رخ دهد.

مورد ۳

۱. اطلاعات ممکن است درست باشد، اما با توجه به تشخیص بالینی استئوژنز ایمپرفکتا (osteogenesis imperfect)، احتمالاً اینطور نیست و باید احتمالات دیگری را در نظر گرفت و برای آنها توضیح داد.

۲. اکثر اشکال استئوژنز ایمپرفکتا (بیماری استخوان شکننده) دارای توارث اتوزومال غالب می‌باشند، اگرچه اشکال نادری وجود دارد که از توارث اتوزومال مغلوب پیروی می‌کنند. عود مجدد بیماری خواهر و برادرها، زمانی که هیچ یک از والدین نشانه یا علائمی ندارند، می‌تواند با موزائیسم سوماتیکی و یا رده زایشی در یکی از والدین یا احتمالاً عدم نفوذ پذیری توضیح داده شود. در این صورت خطر برای فرزندان افراد مبتلا ۵۰٪ (یعنی بالا) خواهد بود. همچنین در چنین مواردی در نظر گرفتن امکان تشخیص غیر ژنتیکی، یعنی آسیب غیر تصادفی نیز مهم است. بنابراین تایید تشخیص مهم است.

فصل ۷: جمعیت و ژنتیک ریاضی

مورد ۱

۱. بدیهی است که دانستن اینکه بیماری مورد نظر تا به حال آگاهانه در خانواده‌های بزرگتر هر یک از این دو مشاورگیرنده رخ داده است یا خیر، ضروری است. اگر قبلا رخ داده باشد، به طور بالقوه میزان خطر ناقل بودن را برای یکی از مشاورگیرنده‌ها بدون توجه به فراوانی بیماری در جمعیت آنها تغییر می‌دهد.

۲. با فرض اینکه بیماری مورد نظر قبلاً در خانواده رخ نداده باشد، فراوانی ناقلین در جمعیت A $1/50$ و در جمعیت B $1/15$ است. بنابراین میزان خطر در اولین بارداری $1/3000 = 1/4 \times 1/15 \times 1/50$ است.

مورد ۲

۱. از ارقام داده شده، به نظر می‌رسد چهار مورد در شهر جهش‌های جدید است، یعنی چهار جهش جدید در هر ۱۰۰۰۰۰ ژن به ارث رسیده است. بنابراین نرخ جهش $1/25000$ در هر گامت است.

۲. نرخ‌های جهش جدید باید بر اساس میزان تولد باشد نه شیوع جمعیت. نمونه جمعیت نسبتاً کوچک است و ممکن

است بر تشخیص تاثیر داشته باشد. به عنوان مثال، اگر به سمت جمعیت مسن تر و بازنشسته انحرافی وجود داشته باشد، نسبتی که از نظر تولید مثلی فعال می‌باشند ممکن است اندک باشد و ارقام با مهاجرت افراد جوان تر از شهر تغییر یابند. علاوه بر این، چهار مورد 'جهش جدید' باید با معاینه صحیح و مناسب والدین تأیید شود.

فصل ۸: محاسبه ریسک

مورد ۱

۱. هر یک از خواهر و برادرهای عمه/خاله مبتلا احتمال ناقل بودن را دارند ۲/۳. بنابراین، برای هر یک از کازین‌ها احتمال ناقل بودن وجود دارد. احتمال ابتلای اولین نوزاد زوج ۱/۳۶ = ۱/۴ × ۱/۳ × ۲/۳ است.

۲. حتی اگر مطالعات ژنتیکی را نتوان مستقیماً بر روی فرد متوفی انجام داد، آنالیز DNA می‌تواند به سایر اعضای خانواده در تلاش برای شناسایی جهش‌هایی در سندرم هورلر ارائه شود. اگر شکی در مورد تشخیص اصلی وجود دارد، ممکن است به دنبال جهش‌های سندرم هانتر نیز باشد که بسیار شبیه به سندرم هورلر می‌باشد و دارای الگوی توارث وابسته به X است. در صورت عدم قطعیت در مورد نتایج، آزمایش بیوشیمیایی پیش از تولد برای سندرم هورلر می‌تواند برای بارداری آنها ارائه شود (برای سندرم هانتر غیر ضروری است زیرا این ساختار خانوادگی به این معنی است که جنین در معرض خطر این بیماری وابسته به X قرار ندارد).

مورد ۲

۱. با در نظر گرفتن اینکه او دو پسر طبیعی داشته است، می‌توان یک محاسبه ساده بیز (Bayes) را انجام داد (جدول ۱). بنابراین او ۱/۵ یا ۲۰ درصد احتمال دارد که ناقل باشد.

جدول ۱

احتمال	ناقل باشد	ناقل نباشد
پیشین	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
شرطی (۲ پسر طبیعی)	$\frac{1}{2}\times\frac{1}{2}$	۱
ترکیبی (مرکب)	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{2}$
پسین	$\frac{\frac{1}{8}}{\frac{1}{2}+\frac{1}{8}}=\frac{1}{5}$	

۲. با فرض اینکه حداقل یکی از آنها در دسترس باشد، شانس خوبی برای شناسایی نوع ژن فاکتور VIII در برادر یا عموی او وجود دارد. در این صورت، می‌توان وضعیت حامل او را به طور قطعی تعیین کرد. در غیر این صورت، می‌توان آنالیز جهش و همچنین آزمایش سطوح فاکتور VIII و آنتی ژن مربوط به فاکتور هشت را به او ارائه داد، اگرچه آزمایش‌های اخیر همیشه تبعیض آمیز نیستند. در صورت وجود نمونه‌های DNA مناسب، از جمله نمونه‌های پسران سالم او، می‌توان آنالیز پیوند DNA را نیز انجام داد.

فصل ۹ ژنتیک تکوین

مورد ۱

۱. ترکیبی از ماکروسفالی، کراتوسیست ادنتوژنیک و کارسینوم سلول بازال در سندرم گورلین (کارسینوم سلول نووید بازال) رخ می‌دهد. قابل درک است که هیدروسفالی نگرانی اصلی است، اما هیدروسفالی واقعی در سندرم گورلین غیر معمول است. این بیماری باید در تشخیص افتراقی کودک مبتلا به ماکروسفالی، با بررسی مناسب تاریخچه خانوادگی مورد توجه قرارگیرد.

سایر شرایط ماکروسفالی که باید در نظر گرفته شود، سندرم‌های سوتوس و کاودن هستند، اما هیچ یک از اینها با کراتوسیت‌های ادنتوژنیک (کراتوسیت دندان زا) همراه نمی‌باشند.

۲. پدر کودک، ناقل اجباری جهش ژن PTCH است که باعث ایجاد سندرم گورلین در خانواده می‌شود. او باید به طور منظم (حداقل سالیانه) توسط رادیوگرافی از نظر کراتوسیست‌های ادنتوژنیک (کراتوسیت دندان‌زا) غربالگری شود و تحت نظر منظم متخصص پوست برای کارسینوم سلول بازال باشد. با فرض شناسایی یک جهش در ژن PTCH، آزمایش پیش بینی باید برای اعضای خانواده در معرض خطر که می‌خواهند وضعیت خود را روشن کنند، ارائه شود.

مورد ۲

۱. ترکیبی از ناهنجاری‌ها به شدت یکی از ناهنجاری‌های سیلیوپاتی‌ها را در گروه پلی داکتیلی دنده کوتاه نشان می‌دهد. آنها به دلیل مژک‌های معیوب ایجاد می‌شوند که در بسیاری از نقاط در سطوح سلولی وجود دارند و برای تکوین طبیعی بسیار مهم هستند. تقریباً همه ی آنها از الگوی توارث مغلوب اتوزومی پیروی می‌کنند.

۲. یافته‌های سونوگرافی لزوماً یکی از سندرم‌های شدیدتر پلی داکتیلی دنده کوتاه را از دیستروفی سینه‌ای خفه کننده جئون (jeune asphyxiating thoracic dystrophy) یا سندرم الیس ون

کرولـــد (Elisvan Crefeld syndrome) متمایز نمی‌کند. به دلیل خطر نارســـایی تنفسی پس از تولد، معاینه دقیق سونوگرافی قلب جنین و همچنین اندازه‌گیری‌های متوالی اندازه قفســـه ســـینه، صورت می‌گیرد. ساختارهای دستگاه ادراری تناسلی باید به دقت ارزیابی شوند.

مورد ۳

۱. محتمل ترین علت وارونگی جنســـیتی در یک «دختر» جوان، سندرم عدم حساســـیت به آندروژن است که وابسته به X است و ناشی از جهش در ژن گیرنده آندروژن (AR) و جهش‌های ژن SRY در کروموزوم Y می‌باشد.

۲. توالـــی یابـــی هـــر دو ژن AR و SRY را می‌توان برای تعیین مبنای ژنتیکی وارونگی جنسیتی انجام داد. بررسی و یافتن بقایای بافت غدد جنســـی در صورت وجود بسیار مهم است، زیرا برای جلوگیری از آسیب باید برداشـــته شود. به همین علت باید به والدین توضیح کامل داده شـــود، اما جنســـیت فنوتیپی کودک بایستی به عنوان دختر تایید شود.

فصل ۱۰: عوامـــل ژنتیکی در بیماری‌های شـــایع، چند ژنی و چند عاملی

مورد ۱

۱. آزمایش فاکتور V لیدن و پروترومبین G20210A مناسب اســـت. یک نتیجه مثبت خطر دقیق تری را برای ابتلای فرد به ترومبوآمبولیسم بیان می‌کند و فرد را در انتخاب روش پیشگیری از بارداری مطلع می‌کند. هتروزیگوســـیتی برای فاکتور V لیدن یا واریانت پروترومبیـــن G20210A خطر ابتلا به آن را چهار تا پنج برابر افزایش می‌دهد. هموزیگوســـیتی یا هتروزیگوسیتی مرکب خطر ابتلا را تا ۸۰ برابر افزایش می‌دهد.

۲. تفسیر نتایج منفی فاکتور V لیدن و واریانت پروترومبین G20210A در مشـــاوره بایستی با احتیاط انجام شود زیرا در بیش از ۵۰٪ مـــوارد ترومبوز وریدی با این عوامل خطر ژنتیکی مرتبط نیستند.

مورد ۲

۱. پروبانـــد ممکن اســـت دیابت نـــوع ۱ (T1DM)، دیابت نـــوع ۲ (T2DM)، یا دیابت جوانان با در شـــروع بلوغ (MODY) داشته باشد. چون هر دو شنوایی طبیعی دارند، تشخیص دیابت و ناشنوایی ارثی با توارث مادری (Maternally inherited) MTDD (diabetes and deafness) غیرمحتمل می‌باشد. T1DM و T2DM نشـــان دهنده‌ی وراثت چند عاملی می‌باشند، که عوامل محیطی علاوه بر عوامل ژنتیکی مستعد کننده نقش دارند MODY. الگوی توارث غالب اتوزومی را نشان می‌دهد.

۲. خطـــر ابتلای برادر او به T1DM، T2DM، یا MODY به ترتیب ۶، ۳۵، یا ۵۰ درصد اســـت. اگر مشـــخص شود که خواهر او حـــاوی یک جهش در یکی از ژن‌هـــای ایجاد کننده MODY می‌باشد، او می‌تواند آزمایش ژنتیکی پیش بینی کننده را انتخاب کند. یک نتیجه آزمایش منفی خطر ابتلای او را نسبت به جمعیت کاهش می‌دهد. یک آزمایش مثبت اجازه می‌دهد تا نظارت منظم برای تشخیص زودهنگام دیابت و کاهش خطرات عوارض دیابت (ناشی از دیابت تشخیص داده نشده/کنترل نشده طولانی مدت) صورت گیرد.

مورد ۳

۱. به طور کلی خطر ابتلا به صرع در بســـتگان درجه یک حدود ۴ درصد می‌باشـــد. با این حال، مـــادر و دختر در این مورد مبتلا هستند، که احتمال ابتلا به یک نوع مندلی از صرع را نشان می‌دهد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که هر دو یافته غیرطبیعی در تصویربـــرداری مغزی دارنـــد و توموگرام‌های کامپیوتری مادر باید توســـط یک متخصص نور رادیولوژیست شناسایی و بررسی شـــود.در این مرحله، در مورد توارث اتوزومال غالب و وابســـته به X بودن و همچنین احتمال تصادفی بودن دو مورد صرع بایستی توضیح داده شود.

۲. بیماری‌ای که پزشـــکان مادر ذکـــر کردند تقریباً به طور قطعی توبروس اسکلروزیس (TS) بوده است که از الگوی توارث غالب اتوزومی پیروی می‌کند. ارزیابی بیشـــتر مـــادر و دختر، به دنبال علائم بالینی TS، صورت گرفته اســـت و در صورت وجود، آزمایش ژنتیکی احتمال بالایی برای یافتن یک جهش وجود دارد. با این حال، گره‌های دیواره بطن جانبی ممکن اســـت هتروتوپی دور بطنـــی پاتونومونیک دو طرفه (BPVNH) باشـــند، و تصاویر باید توســـط فردی که بتواند آن را تشـــخیص دهد بررسی شود BPVNH. یک ناهنجاری در مهاجرت عصبی اســـت و به عنوان یک بیماری وابسته به X غالب به ارث می‌رسد که توسط جهش در ژن فیلامین FLNA)A) ایجاد می‌شـــود، که آزمایش می‌تواند برای آن انجام شود.

به طـــور کلی، اشـــکال مندلی صـــرع نادر هســـتند. بجز انســـفالوپاتی‌های صرعی زودهنگام نوزادی کـــه از نظر ژنتیکی

هتروژن هستند. آزمایش ژنتیکی برای صرع اغلب شامل تعیین توالی پنل بزرگی از ژن‌های حساسیت است.

مورد ۴

۱. لزوما اینگونه نمی باشد. بسیاری از افراد مبتلا ی دارای جهش در ژن گلوکوکیناز فاقد علامت هستند و هایپرگلیسمی خفیف آنها تنها پس از غربالگری تشخیص داده می‌شود (درمان‌های معمول، در دوران بارداری یا بیماری‌های مکرر). دیابت بارداری در خواهر پدر این احتمال را افزایش می‌دهد که جهش DNA از اعضای خانواده پدری به ارث رسیده باشد.

۲. شناسایی یک نوع ژن گلوکوکیناز «خبر خوب» است زیراها یپرگلیسمی خفیف احتمالاً در طول زندگی پایدار است، و تنها با رژیم غذایی قابل درمان می‌باشد (به جز در دوران بارداری)، و بعید است که موجب عوارض دیابتی شود. آزمایش‌های غربالگری را می‌توان به سایرخویشاوندان ارائه داد. اگر جهش از پدر به ارث رسیده باشد، خواهر و خواهرزاده پدر ممکن است مورد آزمایش قرار گیرند. خواهر ممکن است از نگرانی ناشی از داشتن یک کودک خردسال با تشخیص هیپرگلیسمی غیرقابل توضیح اجتناب کند.

فصل ۱۱: غربالگری بیماری‌های ژنتیکی

مورد ۱

۱. آنالیزجهش ژن فیبریلین ۱ (FBN1)، برای سندرم مارفان، برای مشاوره گیرنده امکان‌پذیر است، اما تضمینی برای شناسایی یک جهش وجود ندارد، حتی اگر تشخیص بالینی مطمئن باشد - واریانت‌های زیادی با اهمیت نامشخص معمولاً گزارش می‌شوند. در واقع، اگر سابقه خانوادگی منفی باشد و بیمار معیارهای بالینی تشخیص را نداشته باشد، اکثر متخصصان ژنتیک این آزمایش را انجام نمی‌دهند. اگر DNA پدر متوفی در دسترس باشد، امکان آنالیز طیفی از ژن‌های آئورتوپاتی وجود دارد، اما احتمال بازده مثبت پایین است. آزمایش ژنتیک در این سناریو مفید نخواهد بود.

۲. عارضه مهم تهدید کننده حیات سندرم مارفان، اتساع پیشرونده ریشه آئورت است که خطر پارگی را به همراه دارد. افرادی که تشخیص قطعی در آن‌ها انجام شده باید حداقل تا سن ۳۰ سالگی پیگیری شوند. اگر در مورد تشخیص شک وجود دارد، غربالگری منظم قلب یک اقدام احتیاطی هوشمندانه برای همه کسانی است که حداقل تا اواسط ۲۰ سالگی در معرض خطر هستند.

مورد ۲

۱. حساسیت به نسبت موارد مثبت حقیقی است که توسط آزمایش شناسایی می‌شود، یعنی ۴۵/۵۰ (یعنی ۴۵+۵)= ۹۰%.

اختصاصیت آزمایش بخشی از موارد منفی حقیقی است که توسط آزمایش تشخیص داده می‌شود، یعنی ۹۹۱۹۰ (موارد سالم که آزمایش آنها منفی است) تقسیم بر ۷۶۰+ ۹۹۱۹۰ مورد سالم که آزمایش آنها مثبت است)

۲. ارزش پیش‌بینی کننده مثبت بخشی از موارد با نتیجه آزمایش مثبت است که واقعاً این بیماری را دارند، یعنی ۵/۶=۸۰۵/۴۵

فصل ۱۲: هموگلوبین و هموگلوبینوپاتی ها

مورد ۱

۱. منشأ قومیتی زوجین و اطلاعات محدود احتمال اختلال خونی را مطرح کند. آلفا تالاسمی علت احتمالی مرده‌زایی است، هیدروپس علت ثانویه نارسایی قلبی است. و خود هیدروپس در حقیقت به علت کم خونی می‌باشد.

کم خونی ایزوایمونیزاسیون رزوس و کمبود گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز از دیگر احتمالات هستند. اشکال شدید بیماری مادرزادی قلب (CHD) اغلب با هیدروپس همراه می‌باشد، اما احتمال عودمجدد CHD در خواهر و برادر کم است. (مگر اینکه عود ناهنجاری‌های متعدد در نتیجه یک جابجایی متقابل نامتعادل وجود داشته باشد که یکی از والدین یک حامل متعادل برای آن مشکل می‌باشد.) بسیاری از علل دیگر برای هیدروپس عود کننده وجود دارد، و این موارد نیز باید در نظر گرفته شوند، که شامل دیسپلازی‌های نادر اسکلتی کشنده و طیف گسترده‌ای از بیماری‌های متابولیک می‌باشند.

۲. شمارش کامل سلول‌های خونی،تعیین گروه‌های خونی، الکتروفورز هموگلوبین و غربالگری کمبود اتوآنتی‌بادی مادر و کمبود گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز برای زوجین باید انجام شود. آنالیز DNA ممکن است جهش رایجی را که در آسیای جنوب شرقی مشاهده می‌شود، شناسایی کند، که سپس امکان تشخیص ژنتیکی پیش از تولد را با نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی فراهم می‌سازد. اگر هیچ اختلالی با این بررسی‌ها شناسایی نشود، بعید است که پیشرفتی در تشخیص حاصل شود، مگر اینکه زوجین حاملگی مبتلای دیگری داشته باشند که با معاینه جنین، از جمله آزمایش ژنتیک، به طور کامل بتوان بررسی کرد.

مورد ۲

۱. این تظاهرات با پورفیری حاد متناوب و سندرم اورمی همولیتیک مطابقت دارد. با این حال، منشاء قومیتی نیز باید احتمال بیماری کم خونی داسی شکل را نشان دهد. محتویات ادرار تیره و همچنین آزمایش‌های خاص پورفیری به تمایز آن‌ها کمک می‌کند و باید آزمایش کم خونی سلول داسی شکل انجام شود.

۲. اگر تشخیص بیماری کم خونی سلول داسی شکل باشد، عوامل مختلفی وجود دارد که می‌توان برای کاهش فراوانی بحران‌های داسی شکل از آن‌ها استفاده کرد جمله هیدروکسی اوره. پنی سیلین پیشگیری کننده برای کاهش خطر عفونت‌های پنوموکوکی جدی مهم است و باید به خانواده مشاوره ژنتیک و غربالگری آبشاری بستگان راپیشنهاد کرد.

فصل ۱۳: ایمونوژنتیک

مورد ۱

۱. ماهیت علائم پدربزرگ او نسبتاً غیراختصاصی است – کمردرد و آرتریت هر دو در جمعیت عمومی بسیار شایع هستند. با این حال، مطمئناً ممکن است که او به اسپوندیلیت آنکیلوزان نیز مبتلا باشد، که نوعی انتزیت (التهاب در ناحیه مفصل یا تاندون در استخوان) با درگیری مفاصل سینوویال، است زیرا وراثت پذیری بیش از ۹۰٪ می‌باشد.

۲. تقریباً ۹۵ درصد از بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان از نظر آنتی ژن HLA B27 مثبت هستند. با این حال، در جمعیت عمومی این آزمایش تنها ارزش پیش بینی کننده مثبت پایینی دارد. فرزندان او ۵۰% شانس HLA B27 مثبت دارند. اگر مثبت باشد، خطر ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان بالینی تقریباً ۹٪ است. اگر منفی باشد، خطر کمتر از ۱٪ است.

مورد ۲

۱. این سابقه، با تترالوژی فالوت، گفتار بینی (منسوب به کام کوتاه)، و هیپوکلسمی نوزادی، به شدت به تشخیص سندرم حذف۲۲q۱۱ (DiGeorge/Sedláčková) اشاره دارد، که به راحتی می‌توان با آنالیز هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای ریزآرایه تایید کرد. ایمنی ضعیف است، اما بهبود تدریجی معمولاً در دوران کودکی و نوجوانی اتفاق می‌افتد.

۲. سندرم حذف q11 22 می‌تواند خانوادگی باشد و همیشه باعث بیماری قلبی مادرزادی نمی‌شود. در صورت تایید در کودک، هر دو والدین و در صورت لزوم سایر اعضای خانواده باید از نظر حذف مورد آزمایش قرار گیرند. مشاوره ژنتیک برای کودک زمانی که او بزرگتر شود حائز اهمیت خواهد بود.

فصل ۱۴: اساس ژنتیکی سرطان.. و ژنتیک سرطان

مورد ۱

۱. ابتدا سابقه خانوادگی باید با رضایت افراد مبتلا تایید شود. اگر سرطان تیروئید کازین، از نوع پاپیلاری و پولیپ‌های پدر هماروتوماتوز باشد، الگوی بیماری بسیار مشکوک به کاودن می‌باشد. این بیماری همچنین به عنوان سندرم تومور هامارتوم PTEN شناخته می‌شود، که دارای الگوی توارث غالب اتوزومی است و معمولاً به دلیل جهش در ژن PTEN است. خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان تقریباً ۵۰٪ به بالا است

۲. ماکروسفالی (محیط پیرامون سر معمولاً بالاتر از حد بالایی محدوده طبیعی است)، ظاهر سنگفرشی مخاط دهان، و لیپومای منتشر، از دیگر ویژگی‌هایی است که باید در بیماران با سابقه غیرمعمول جستجو کرد.

مورد ۲

۱. اگر جهش در ژن BRCA2 در یکی دیگر از اعضای خانواده یا با آزمایش بر روی نمونه دیگری از کازین متوفی (به عنوان مثال، یک بخش بافتی درون پارافین) تأیید نشده باشد، امکان مخلوط شدن نمونه در آزمایشگاه تحقیقاتی را نمی توان در نظر نگرفت. با این حال، اگر آزمایش بر روی عمو / دایی برای جهش مثبت باشد، مادر مشاوره گیرنده یک فنوکپی است. اگر آزمایش عمو/ دایی و مادر مشاوره گیرنده هر دو منفی باشد، احتمالاً این جهش از مادر کازین به ارث رسیده است، اما احتمال رخداد یک جهش جدید نیز مطرح است.

۲. اگر نتیجه تست دایی / عموی برای جهش BRCA2، مثبت باشد، خطر ابتلا به سرطان پستان در طول زندگی فرد تقریباً ۶ درصد است، که تقریبا بیش از ۱۰۰ برابر بیشتر از خطر ابتلا به سرطان پستان در جمعیت عمومی می‌باشد.

مورد ۳

۱. بدخیمی‌های ادعا شده در خویشاوندان باید در صورت امکان در مراکز ثبت سرطان تایید شود. این الگو با سندرم لینچ مطابقت دارد، اما افراد مبتلا با یکدیگر خویشاوند درجه یک نمی‌باشند. سرطان کلیه که ناحیه لگن را تحت تاثیر قرار می‌دهد

یک کارسینوم سلول انتقالی است. اولین تحقیقات منطقی، مطالعات ایمونوهیستوشیمی بر روی بافت تومور و ناپایداری میکروستلایتی در DNA پروباند و/یا کازین او با سرطان آندومتر می‌باشد. یافته‌های مثبت را می‌توان با آنالیز جهش در ژن‌های ترمیم جفت باز ناجور سندرم لینچ پیگیری کرد.

۲. غربالگری سه فرزند پروباند به نتایج آزمایشات سندرم لینچ در پروباند بستگی دارد. اگر یک جهش پاتوژنی یافت شود، می‌توان آزمایش‌های ژنتیکی پیش‌بینی‌کننده را به آن‌ها پیشنهاد داد. در غیر این صورت، احتمالاً در ۵۵ سالگی کولونوسکوپی یکبار به آنها پیشنهاد می‌شود. غربالگری قابل اعتمادی برای سرطان آندومتر وجود ندارد.

فصل شانزدهم: ناهنجاری‌های مادرزادی، سندرم‌های بدشکلی و ناتوانی‌های یادگیری

مورد ۱

۱. این مورد یک سناریوی غیرعادی نیست. کاریوتایپ نمونه آمنیوسنتز طبیعی است و پلی هیدرآمنیوز احتمال انسداد گوارشی مانند انسداد مری را مطرح می‌کند. این ناهنجاری‌ها به احتمال زیاد نشان دهنده یک «همراهی» به عنوان مثال VACTERL هستند، تا یک سندرم یا بیماری مندلی. خطر عود مجدد تجربی کم است و بدون نمونه‌های جنینی یا اطلاعات دقیقی که ممکن است از اتوپسی حاصل شود، تنها چیزی که می‌توان ارائه داد سونوگرافی در حاملگی‌های بعدی است.

۲. اتوپسی جنینی در این شرایط برای اطلاع از میزان کامل ناهنجاری‌های اندام داخلی بسیار مطلوب است. آنالیز هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای ریزآرایه بر روی پوست جنین ممکن است نشان دهنده‌ی مواردی باشد که در آمنیوسنتز شناسایی نشده است. و DNA باید برای استفاده احتمالی در آینده ذخیره شود - در مواردی مانند این مورد، توالی یابی کل اگزوم به طور فزاینده‌ای انجام می‌شود. دیابت مادر بایستی در نظر گرفته نشود. کاریوتایپ‌های والدین را می‌توان برای امکان جابه‌جایی متقابل متوازن، از جمله غربالگری تلومری برای جستجوی امکان جابه‌جایی پنهان، تحلیل کرد.

مورد ۲

۱. شکاف کام ایزوله و غیر سندرمی از نظر آماری محتمل ترین تشخیص است، اما کوتاهی قد خفیف ممکن است قابل توجه باشد. احتمالات سندرمی شامل دیسپلازی اسپوندیلو اپی‌فیزیال (SED) است - اگرچه بسیاری از سندرم‌های نادر با کوتاهی قد شدیدتر و سایر ویژگی‌ها وجود دارد. کوتاهی قد خفیف از ویژگی‌های هیپوکندروپلازی، سندرم راسل سیلور، می‌باشد و با ژن SHOX مرتبط است، که برای همه آنها آزمایشات ژنی وجود دارد. با این حال، شکاف معمولا با این اختلالات همراه نیست.

۲. قد کوتاه خفیف به نظر می‌رسد. بنابراین سعی برای تشخیص این که خانوادگی است یا خیر حائز اهمیت است - والدین باید ارزیابی شوند. پیگیری نوزاد ضروری است که، از جمله بررسی رادیولوژیکی اسکلتی برای مشاهده اینکه آیا دیسپلازی اسکلتی قابل شناسایی وجود دارد یا خیر. ممکن است دیسپلازی اسپوندیلواپیفیزیال همراه با نزدیک بینی و اختلال نا شنوایی حسی عصبی باشد؛ بنابراین ارزیابی شنوایی و بینایی مهم است. با این حال، کودک دارای شکاف کام است و در نتیجه در خطر مشکلات شنوایی هدایتی می‌باشد. تیم جراحی شکاف کام بایستی از ابتدا درگیر شود.

مورد ۳

۱. با فرض اینکه دختر ۱۰ ساله‌ای یک مورد ایزوله در خانواده باشد، به احتمال زیاد دارای یک جهش جدید در ژن ناتوانی یادگیری است و بنابراین خطر عود کم است. با این حال، خطر کمی وجود دارد که این بیماری به دلیل توارث مغلوب اتوزومی با خطر عود مجدد ۱ در ۴ (۲۵%) باشد، توارث وابسته به کروموزوم X با توجه به جنسیت او بسیار بعید است، اگرچه یک جهش جدید برای یک بیماری وابسته به کروموزوم X قطعا امکان‌پذیر است.

۲. مواردی مانند این معمولاً در معاینات بالینی مشاهده می‌شوند و در طولانی مدت بدون تشخیص باقی می‌مانند. مگر اینکه ویژگی‌های واضحی از یک سندرم قابل تشخیص وجود داشته باشد که منجر به انجام آزمایش ژنتیکی خاص می‌شود، DNA کودک را می‌توان بر روی پانل‌های ژن‌های مرتبط با ناتوانی یادگیری انالیز می‌کرد یا احتمالاً با یک آنالیز سه‌گانه اگزوم/ژنوم مورد بررسی قرار داد.

فصل ۱۷ : اختلالات کروموزومی

مورد ۱

۱. کوبیدن سر در اوایل دوران کودکی، به ویژه در کودکانی که تاخیر رشدی دارند، نادر نیست و لزوماً یک ویژگی مفید برای تشخیص نمی‌باشد. با این حال، همراه با اختلال مداوم الگوی

خواب و رفتار غیرمعمول در آغوش گرفتن، تشخیص سندرم اسمیت مگنیس باید در نظر گرفته شود. این کودکان می‌توانند در نوزادی ساکت باشند و بیماری قلبی مادرزادی داشته باشند. و در اینده ممکن است دچار اسکولیوز شوند. ملاتونین درمان بسیار موثری برای اختلال خواب می‌باشد.

۲. سندرم اسمیت مگنیس معمولاً به دلیل ریزحذف در p11.217 ایجاد می‌شود که با آنالیز هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای ریزآرایه قابل تشخیص است. در مواردی که نتیجه این تست منفی است و تشخیص بالینی هنوز محتمل می‌باشد، باید آنالیز جهش در ژن حیاتی RAI۱ درخواست شود.

مورد ۲

۱. وقوع دو بیماری سندرمی متمایز در یک خانواده، امکان جداسازی یک جابجایی ظریف کروموزومی دوطرفه را افزایش می‌دهد. اگر جابجایی فقط نوک دو کروموزوم را شامل شود، می‌تواند دو نوع پیامد نامتعادل وجود داشته باشد که موجب سقط جنین نمی‌شود. اما هر کدام یک فنوتیپ متمایز با ناتوانی ذهنی را نشان می‌دهند. چند نفر از اعضای خانواده، از جمله مادر، حامل جابه جایی متعادل متقابل هستند.

۲. کودکان باید آزمایش‌های هیبریداسیون ژنومیک مقایسه‌ای ریزآرایه‌ای داشته باشند و عدم تعادل خفیف (مونوزومی برای یک نوک کروموزوم و تریزومی برای دیگری) باید تشخیص داده شود. ممکن است تعدادی دیگر از اعضای خانواده وجود داشته باشند که باید از نظر وضعیت ناقل جابه جایی بودن آزمایش شوند، به خصوص اگر تصمیم به فرزنددار شدن دارند.

مورد ۳

۱. ریزحذف 15 q11.2 با مشکلات تکوین عصبی از جمله ناتوانی ذهنی خفیف و اختلال رفتاری مرتبط می‌باشد. بنابراین ممکن است توضیحی برای مشکلات کودک و احتمالاً مشکلات خانواده ارائه دهد. با این حال، از نظر عینی، این یافته لزوماً یک ارتباط سببی را ثابت نمی کند، زیرا برخی از افراد با این حذف‌های کوچک از نظر توانایی ذهنی و مهارت‌های اجتماعی کاملاً طبیعی هستند.

۲. آزمایش سایر اعضای خانواده برای همان ریز حذف می‌تواند ارائه شود. با انجام این آزمایش، متخصصین ژنتیک بالینی بررسی می‌کند که آیا ریزحذف با مشکلات ذهنی و اختلال رفتاری در خانواده تفکیک می‌شوند یا خیر. وضعیت اغلب، برای نتیجه‌گیری واضح نمی باشد. با این حال، اگر در حالت تعادل، یک ارتباط سببی محتمل به نظر برسد، آنگاه کودک اغلب از طریق سیستم آموزشی به طور کامل حمایت می‌شود.

فصل ۱۸: نقائص مادرزادی متابولیسمی

مورد ۱

۱. هیپوگلیسمی می‌تواند بخشی از یک بیماری شدید در کودکان خردسال باشد اما در این مورد مشکلات فعلی نسبتا جزئی به نظر می‌رسد و نشان می‌دهد که ظرفیت متابولیک کودک برای مقابله با تنش به خطر افتاده است. این توصیف باید پیشنهاد کننده تحقیقات سریع درمورداحتمال وجود

ناهنجاری‌های مادرزادی متابولیسم باشد و اگر بیماری تشخیص داده شد، خواهر و برادر کوچک نیز باید آزمایش شوند.

۲. هیپوگلسمی پیامد شایع تعدادی از ناهنجاری‌های مادرزادی متابولیسم اسیدامینه و متابولیسم اسید آلی است. تحقیقات باید با انالیز اسید الی ادرار و اسیدهای آمینه پلاسما، آمونیوم و آزمایش عملکرد کبد آغاز شود. اگر تشخیص بیوشیمیایی انجام شود، باید در ژن‌های مربوطه آنالیز جهش صورت گیرد.

مورد ۲

۱. ترکیبی از ویژگی‌های بالینی - کاردیومیوپاتی اتساعی و ضعف عضلانی منتشر، همراه با دو مرد دیگر در خویشاوندی دور در خانواده با سابقه مشابه که از طریق زنان باهم ارتباط دارند - می‌تواند یکی از چندین بیماری میتوکندریایی با توارث میتوکندریایی را نشان دهد. با این حال، از آنجایی که همه افراد مبتلا مذکر هستند، به سندرم بارت با الگوی توارث وابسته به X شک می‌شود.

۲. آزمایش بیوشیمیایی احتمالاً افزایش ۵ تا ۲۰ برابری اسید ۳ متیل گلوتاکونیک ادرار را نشان می‌دهد. علاوه بر این، نوتروپنی شایع است و علت زخم دهان، پنومونی و سپسیس است. آنالیز جهش ژن G4.5 (TAZ) نیز می‌تواند به عنوان اولین مورد در تحقیقات درخواست شود. در صورت مثبت بودن، آزمایش را می‌توان برای سایر اعضای خانواده نیز انجام داد، و از مادر شروع کرد.

مورد ۳

۱. اگر یک سابقه خانوادگی با علائم مشابه وجود داشته باشد، ممکن است توارث مادری را نشان دهد (همه فرزندان مرد

مبتلا طبیعی هستند). اگر این فرد تنها فرد مبتلا باشد، سابقه خانوادگی با توجه به تشخیص به تنهایی آموزنده نخواهد بود.

۲. همه‌ی عوامل میوپاتی را باید در نظر گرفت، اما ترکیبی از علائم نشان دهنده سیتوپاتی میتوکندریایی می‌باشد. این مورد می‌تواند با علائم عضلانی، افتادگی پلک و اختلال شنوایی توضیح داده شود - و همچنین ممکن است شواهدی از کاردیومیوپاتی، اختلالات عصبی، رتینیت پیگمنتوزا و دیابت شیرین وجود داشته باشد. آنالیز DNA میتوکندری روی لنفوسیت‌های محیطی ممکن است یک جهش را شناسایی کند، اگرچه نتیجه منفی تشخیص را رد نمی‌کند. بیوپسی عضلانی ممکن است فیبرهای قرمز ناهموار را نشان دهد و آنالیز DNA روی این بافت ممکن است آموزنده‌تر از لنفوسیت‌ها باشد. ضعف و افتادگی پلک نیز همراه با دیستروفی میوتونیک رخ می‌دهد، اگرچه اختلال شنوایی قابل انتظار نیست. سابقه خانوادگی دیستروفی میتونیک می‌تواند نشان دهنده‌ی انتقال الگوی توارث اتوزوم غالب با افرایش شدت باشد.

فصل ۱۹: بیماری‌های تک ژنی اصلی

مورد ۱

۱. سابقه برادر با ابتلای وی به دیستروفی عضلانی بکر (BMD) مطابقت دارد، اما همچنین با سایر احتمالات تشخیصی، مانند دیستروفی عضلانی لیمب گریدل نیز (LGMD) سازگار می‌باشد. تمایز این دو بیماری گاهی دشوار بوده، و وراثت آن‌ها متفاوت است (توارث وابسته به X برای بکر و تقریباً همیشه مغلوب اتوزومی برای لیمب گریدل LGMD)، که با پیامدهای خطر ژنتیکی کاملاً متفاوت برای زنانی که تمایل به تشکیل خانواده دارند همراه می‌باشد.

۲. سوابق پزشکی برادر مبتلا باید مرور و در صورت امکان مجددا بررسی شود. سی سال پیش آزمایش‌های BMD بسیار ساده بود (بدون آزمایش مستقیم ژن)، اما اکنون توالی‌یابی ژن دیستروفین در دسترس است، که بررسی اولیه بایستی همراه با تخمین کراتین کیناز انجام شود. در صورتی که تفسیر توالی دیستروفین دشوار باشد، بیوپسی عضلانی برای رنگ آمیزی خاص دیستروفین ممکن است تشخیصی باشد، اما اگرنتیجه منفی باشد، تکنیک‌های رنگ‌آمیزی برای اشکال مختلف LGMD در دسترس است. اگر تشخیص یکی از گروه‌ها LGMD باشد، می‌توان به زن اطمینان داد زیرا این مورد از الگوی توارث مغلوب اتوزومی پیروی می‌کند و به احتمال ۲/۳ ناقل می‌باشد. اگر BMD باشد، آزمایش ناقلین برای مشاوره گیرنده آسان خواهد بود، تنها اگر یک جهش خاص در برادر او یافت شود.

مورد ۲

۱. مرگ ناگهانی و غیرمنتظره هر فرد، به ویژه جوانان، در حالی که هیچ علتی برای آن شناسایی نشده باشد، برای یک خانواده بسیار تکان دهنده است. کانون توجه بر آریتمی‌های توارثی و کاردیومیوپاتی می‌باشد - که گاهی گروه دوم در معاینه پس از مرگ هیچ علائم آشکاری نشان نمی دهد. بر روی همه اعضای نزدیک خانواده باید ارزیابی قلبی با اکوکاردیوگرافی، الکتروکاردیوگرافی و آزمایشات تحریکی و جست و جوی شواهدی از سندرم QT طولانی و بروگادا صورت گیرد.

آزمایش ژنتیکی در دسترس است اما شناسایی یک جهش بیماری‌زا را تضمین نمی‌کنند. برخی از اشکال آریتمی‌ها/ کاردیومیوپاتی‌های توارثی قابل درمان پیشگیرانه هستند.

۲. مدیریت بیماری به نتیجه تحقیقات و آزمایشات ژنتیکی بستگی دارد. معمولاً آنالیزپانل ژنی ژن‌های شناخته شده، با آریتمی‌های ارثی و کاردیومیوپاتی مرتبط هستند. با این حال، اگر هیچ یافته مثبتی یافت نشود، به سختی می‌توان فهمید که چگونه به چنین خانواده‌هایی مشاوره ارائه شود. احتمالاً باید از ورزش سنگین و شنا اجتناب شود زیرا چنین فعالیت‌هایی ممکن است عواملی برای یک آریتمی تهدید کننده زندگی باشند.

مورد ۳

۱. معاینه بالینی باید با معیارهای گنت یا معیارهای اصلاح شده ی گنت با جستجوی علائم سندرم مارفان انجام شود. سابقه خانوادگی باید در نظر گرفته شود، اما پدربزرگ ممکن است به دلیل فشار خون بالا و سیگار کشیدن به آنوریسم آئورت مبتلا شده باشد تا اینکه یک استعداد ژنتیکی وجود داشته باشد، و تشخیص اینکه آنوریسم آئورتی سینه‌ای یا شکمی می‌باشد، مهم است. با شاخص بالای ظن به سندرم مارفان، می‌توان آزمایش ژنتیکی برای ژن فیبریلین ۱ (FBN1) انجام داد، اما در صورت عدم وجود معیارهای بالینی، این کار نباید انجام شود، زیرا احتمال انکه یافته‌ای با اهمیت نامشخص پیدا شود بالا می‌باشد.

۲. سایر بیماری‌های که باید در نظر گرفته شوند شامل اختلال بافت پیوندی در خانواده سندرم اهلرز دانلوس و سندرم لویز دیتز است.

فصل ۲۰ آزمایشات پیش از تولد و ژنتیک تولیدمثل

مورد ۱

۱. یافته موزائییسم برای تریزومی ۲۰ در بافت پرزهای کوریونی می‌تواند نمونه‌ای از موزائیسم جفت محدود (CPM) باشد. موزائیسم محدود به جفت یک رویداد نادر برای طیف گسترده‌ای از ناهنجاری‌های کروموزومی نیست، اما، ازآنجا که محدود می‌باشد، عواقب جدی برای بارداری بوجود نمی آورد. مشکل در آمنیوسنتزو تفسیر نتیجه آن می‌باشد. اگر سلول‌های غیرطبیعی یافت نشود، این امر به طور کامل موزائیسم کروموزومی در جنین را رد نمی کند. اگر سلول‌های غیرطبیعی یافت شوند، پیامدهای بالینی بسیار دشوار و حتی غیرممکن پیش‌بینی می‌شود.

۲. این مورد نشان دهنده احساسات و تجربیاتی است که برخی از زنان و زوج‌ها در نتیجه اشکال مختلف آزمایشات پیش از تولد و تفسیر با آن مواجه می‌شوند. در واقع، موزائیسم تریزومی ۲۰ بعید است که با اهمیت بالینی زیادی همراه باشد – اما اطمینان از آن بسیار دشوار است. ناهنجاری‌های کلیوی گزارش شده اند، و اسکن دقیق ناهنجاری‌های جنین می‌تواند برای ادامه بارداری ارائه شود. با این حال، آنچه که می‌تواند یک بارداری رضایت بخش باشد، احتمالاً در ادامه یک بارداری همراه با نگرانی خواهد بود.

مورد ۲

۱. در اکثر موارد اوتیسم تشخیص خاصی داده نمی شود. هیبریداسیون مقایسه‌ای ریزآرایه ژنومی، آزمایش سندرم X شکننده، غربالگری متابولیکی و معاینات برای اختلالات پوستی عصبی همگی باید انجام شوند. از آنجایی که دو پسر مبتلا وجود دارد، آنالیز سه گانه اگزوم/ژنوم نیز می‌تواندمطرح شود.

۲. اگر تشخیص ژنتیکی انجام نشود، این وضعیت بسیار دشوار است. هیچ مدرکی در این خانواده وجود ندارد که اوتیسم یک بیماری وابسته به X است یا یک تمایل جنسیتی به سمت مردان نشان می‌دهد – این آمار در مطالعات کوهورت کاملا قابل مشاهده است. پس هیچ تضمینی وجود ندارد که دخترها مبتلا نشوند. بنابراین پشتیبانی از این درخواست در بریتانیا که تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی توسط سازمان لقاح و جنین شناسی انسانی نظارت می‌شود و انتخاب جنسیت برای هر موردی بجز بیماری‌های باتوارث وابسته به X مجوز ندارد. در کشورهای دیگر، که این تکنیک‌ها کنترل نمی‌شوند، زوج‌ها می‌توانند پزشکانی را پیدا کنند که به درخواست آنها رضایت دهند.

مورد ۳

۱. آزمایشی که به او پیشنهاد شده است احتمالاً آزمایش غیر تهاجمی پیش از تولد برای دو تحقیق روی DNA آزاد جنینی جهت تعیین جنسیت جنین و آنالیز سندرم داون می‌باشد. اگر پدرش مبتلا شده باشد او ناقل اجباری هموفیلی A است، بنابراین او می‌خواهد بداند که جنسیت جنین پسر است یا خیر. در صورتی که جنین پسرباشد، نمونه برداری از پرزهای کوریونی می‌تواند انجام شود تا مشخص شود که آیا جنین او یک پسر مبتلا است یا خیر.

۲. تعیین جنسیت جنین بسیار دقیق می‌باشد. در تمام مطالعات انجام شده آزمایش غیر تهاجمی پیش از تولد برای سندرم داون، دقیق و بیش از ۹۹٪ است. این شکل از آزمایش دارای یک مزیت آشکار در مورد ایمنی بارداری و همچنین پتانسیل اجتناب از یک روش تهاجمی گران قیمت می‌باشد.

فصل ۲۱: مشاوره ژنتیک

مورد ۱

۱. زوجین در معرض خطر فرزندان مبتلای بیشتر هستند و می‌توان تشخیص پیش از تولد را ارائه داد. پدر ممکن است یک جابه جایی تعادل را از یکی از والدین خود به ارث برده باشد و خواهر او نیز ممکن است ناقل باشد. آزمایش شناسایی حاملین باید به خانواده او توصیه شود، به خصوص به خواهرش که در تلاش برای باردار شدن است.

۲. خانواده بزرگتر پدر باید از تشخیص کودک آگاه شوند، اما آنها تصورات نادرستی دارند، و ممکن است برای آنها پذیرش این مورد که منشأ مشکلات کودک از سمت خانواده آنها است، دشوار باشد. یک مشکل ارتباطی شدید وجود دارد، اما باید راهی پیدا شود تا به خانواده بزرگتر پدری خطر ژنتیکی اطلاع رسانی شود. مشارکت پزشکان عمومی و سایر متخصصان بهداشت، یعنی استفاده از یک شخص سوم مستقل و آگاه، ممکن است کمک کننده باشد.

مورد ۲

۱. در حال حاضر نیازی نیست که زن در حاملگی‌های آینده تحت آزمایش تهاجمی پیش از تولد قرار گیرد، با فرض این که شریک زندگی او پدر بیولوژیکی است. این باعث اتلاف منابع می‌شود و حاملگی را در معرض خطر کوچک اما غیرضروری سقط جنین قرار می‌دهد.

۲. بیان این حقیقت که آزمایش پیش از تولد ضروری

نیست، مشکل است، اما آشکار شدن عدم رابطه ی پدر-فرزندی ممکن است عواقب بسیار زیادی برای رابطه زوجین داشته باشد. مشـــاوران ژنتیک نمی دانند که آیا پدر به عـــدم رابطه ی پدر-فرزندی مشکوک است یا خیر، و مادر ممکن است فکر کند که او پدر بیولوژیکی کودک است. در وهله اول، مشاوران ژنتیک ممکن اســـت ســـعی کنند فرصتی را برای مادر ایجاد کنند تا به تنهایی مشاوره شود و با حساسیت، با نتایج و پیامدهای آنها روبرو شود.

فصل ۶:

سناریو بالینی۱

پاسخ و بحث سناریوی بالینی

اتوزومال مغلوب، یعنی هر دو والدین ناقلان غیرمبتلا یک جهش ژنی هستند.

رویداد اسپورادیک ،دو بار به طور تصادفی رخ می‌دهد، یعنی کودکان بیماری‌های متفاوتی دارند.

چند عاملی، یعنی این ســـناریو با وراثت مندلی ساده توضیح داده نمی شود، بلکه با یک نمونه چند ژنی یا یک ژن با نفوذ کم با تأثیرات محیطی و غیر ژنتیکی توضیح داده می‌شود.

تراتوژن، دارو یا عاملی کـــه مادر در بارداری برای کودکان مبتلا مصرف می‌کنـــد، به عنوان مثال، الکل، ســـدیم والپروات (داروهای ضد صرع)

اتوزومال غالب - این مورد احتمالاً توسط یک یا چند مورد زیر ایجاد می‌شود

بیان متغیر - بنابراین والدین و شـــاید سایر اعضای خانواده باید ارزیابی شوند

کاهش نفوذ - والدین ممکن است ویژگی‌های بسیار خفیف یا دارای فنوتیپ تحت بالینی باشند، بنابراین باید ارزیابی شود

افزایش شـــدت - ممکن است دخیل باشد، بنابراین والدین بایـــد مورد ارزیابی قرار گیرند. موزائیســـم ســـوماتیکی یا گنادی ممکن اســـت در یکی از والدین وجود داشته باشد. عدم رابطه ی پدر فرزندی بایستی در نظر گرفته شود.

وابسته به X مغلوب، درصورتیکه دختر مبتلا یک زن تظاهر کننده باشد.

وابســـته به X غالب، درصورتیکه کاهش نفـــوذ در مادر یا موزائیسم سوماتیکی یا گنادی در مادر رخ دهد.

میتوکندریایی، کاهش نفـــوذ یا ویژگی‌های تحت بالینی در این حالت شایع است.

نقش گـــذاری، یک منشـــاء اثر والدی بـــرای یک جهش هتروزیگوت در یک ژن نقش گذاری شـــده می‌تواند عدم نفوذ در یک والد را توضیح دهد.

سناریوی بالینی ۲

تـــوارث غالب اتوزومی با شـــدت بیان متغیـــر توضیح داده می‌شود.

نمی تواند وابسته به X باشد زیرا پدر و خواهر و برادرها، این بیماری را به پسر منتقل کرده اند.

نمی تواند میتوکندری باشد زیرا خواهر و برادرها این بیماری را از یک مرد به ارث برده اند.

در واقع، بلـــوغ زودرس در این خانواده به علت یک جهش در ژن MKRN3 می‌باشـــد که در ناحیه 11.2 q 15 نقش گذاری شده است. شجره نامه نشان می‌دهد که بلوغ زودرس تنها زمانی اتفاق می‌افتد که جهش آن توسط یک مرد منتقل شود، و در این شـــجره، این مردها همگی مبتلا نشده اند، زیرا آنها این جهش را از مادر خود به ارث برده‌اند. شـــجره نامه کاملاً با اثر منشا والدی سازگار است.

فصل ۸:

سناریو بالینی ۱

نـــوع آتروفی عضلانـــی نخاعـــی (SMA) از الگوی توارث مغلوب اتوزومی پیروی می‌کند و تا حد زیادی شـــایع ترین جهش آن، حذف اگزون ۷ و ۸ در ژن SMN1 است.

طبق اصول تعادل هاردی واینبرگ اگر شـــیوع آن در حدود ۱:۱۰۰۰۰ باشـــد، فراوانی حاملین در جمعیت حدود ۱:۵۰ (۲pq) می‌باشد.

خطر ناقل بودن مادر زن باردار ۲/۳است، بنابراین خطر ناقل بودن زن باردار نصف آن است، یعنی۱/۳ است.

بنابرایـــن، خطر ابتلای نوزاد متولد نشـــده به SMA نوع ۱ عبارت است از:

X1/3X 1/4 =1/600 50/1

آزمایـــش ژنتیکی برای وضعیت ناقل بودن را می‌توان برای ارائه دقیق تر مشاوره خطر ارائه داد.

سناریوی بالینی ۲

خطـــر ابتلای جـــان (john) به تکرار ســـه تایـــی بیماری هانتینگتون (HD) را نمی توان به طور مستقیم محاسبه کرد. لازم

است پدر مرحومش را به طور ساختگی مشاور کرد.

با استفاده از قضیه بیز:

احتمال	پدر حامل باشد	پدر حامل نباشد
قبل از شرایط	20% (or 1/5)	80% (or 4/5)
دو دخترغیرمبتلا (خواهران جان)	(1/2)2=1/4	(1)2 =1
اتصال	1/20	4/5
به صورت احتمال بیان می‌شود	1 به	16
پسین	20/1 (1/20+4/5)/ =1/20/17/20 =1/17	
خطر جان (john)	نیمی از خطر پدرش =1/34=~3%	

جان البته می‌تواند آزمایش‌های ژنتیکی پیش‌بینی‌کننده برای HD را برای شفاف سازی بیشتر این خطر انتخاب کند. با این حال، به او توصیه می‌شود که تحت مشاوره مناسب قرار گیرد، زیرا باید برای یک نتیجه مثبت (خبر بد) آماده باشد، حتی اگر خطر در تئوری بیز نسبتاً پایین باشد.

فصل ۹:

سناریوی بالینی ۱

بحث:

پلی داکتیلی یکی از ویژگی‌های سندرم‌های متعدد است، اما می‌تواند ایزوله، یعنی غیر سندرمی نیز باشد. اساس ژنتیکی اکثر سندرم‌ها شناخته شده است. رویکرد بالینی باید شامل موارد زیر باشد:

۱. سابقه خانوادگی: آیا یکی از والدین سابقه برداشتن انگشتان اضافی با جراحی در سنین پایین، ناهنجاری جزئی در انگشتان یا هر ویژگی بدشکلی غیرعادی دیگری دارد؟

۲. نوع پلی داکتیلی: آیا پلی داکتیلی پس محوری، پیش محوری، میان محوری یا ترکیبی از این انواع است؟ اگر پس محوری باشد، آیا انگشت اضافی با استخوان متاکارپ (استخوان متصل به کف دست) نوع (A)، یا تکه‌ای از پوست به مرز داخلی انگشت پنجم نوع (B) چسبیده است؟

۳. سایر ناهنجاری‌های اسکلتی: آیا قد و تناسب بدن در زمینه خانواده طبیعی است؟ آیا شکل سینه طبیعی است؟ آیا شکل جمجمه، دور سر و دندان طبیعی است؟

۴. سایر ناهنجاری‌های (غیر اسکلتی): آیا قلب و سیستم کلیوی توسط سونوگرافی برای بررسی ناهنجاری‌های ساختاری اسکن شده‌اند؟ آیا ناهنجاری‌های تناسلی وجود دارد؟ آیا تصویربرداری رزونانس مغناطیسی مغز انجام شده است؟ آیا چشم‌ها معاینه شده اند؟

۵. رشد ادراکی: آیا رشد عصبی طبیعی بوده است؟ پلی داکتیلی ساده، غیر سندرمی، پس محوری نوع (B) گاهی یک صفت غالب اتوزومی (AD) با بیان متغیر و نفوذ کاهش یافته است. همچنین می‌تواند یکی از ویژگی‌های طیف وسیعی از بیماری‌های مژکی باشد، که شامل سندرم‌های پلی داکتیلی دنده کوتاه و سندرم باردت بیدل می‌باشد (BBS). همه این موارد از الگوی توارث مغلوب اتوزومی پیروی می‌کند و معمولاً دارای ویژگی‌های تظاهرکننده دیگری نیز هستند، اگرچه BBS ممکن است در ۳ سالگی خفیف و فاقد چاقی آشکار، رتینیت پیگمانتوزا یا ناتوانی ذهنی باشد. حدود ۵۰ درصد از موارد سندرم اسمیت لملی اوپیتز دارای پلی داکتیلی پس محوری هستند.

پلی داکتیلی پس محوری گاهی در سندرم‌های گورلین و روبن اشتاین طیبی هر دو دارای الگوی توارث مغلوب آتوزومی و سندرم سیمپسون گلابی بهمل (Simpson Golabi Behmel syndrome) دارای الگوی توارث وابسته به X هستند.

پلی داکتیلی پیش محوری نسبت به پس محوری کمتر رخ می‌دهد، اما تشخیص بالینی ممکن است با همراهی سندرم‌ها آسان تر باشد. سفالوپلی داکتیلی گریگ، دارای ماکروسفالی خفیف و فونتال برجسته هستند، که با سندرم پالیسترهال آللی هستند که به دلیل جهش در GLI3 می‌باشد. آنها ممکن است شامل پلی داکتیلی میان محوری و/یا پس محوری باشند. افراد مبتلا به سندرم پی فیفر، که به دلیل جهش‌هایی در FGFR1/2 ایجاد می‌شوند، ممکن است انگشتان شست و/یا هالوس پهن و همچنین ویژگی‌های کرانیوسینوستوز داشته باشند.

سناریوی بالینی ۲

بحث:

مشکل اولیه این است که آیا این نوزاد یک دختر با ویژگی‌های مردانه است یا یک پسر با ویژگی‌های مردانه خفیف. تا زمانی که این مشکل حل نشود، متخصصان و والدین جنسیت

کودک را نمی دانند، که می‌تواند ناراحت کننده باشد. بررسی اولیه تعیین جنسیت، می‌تواند به سرعت با آنالیز واکنش زنجیره‌ای پلیمراز فلورسنت کمی (QF PCR) صورت گیرد. معاینه اولتراسوند از لگن و شکم برای تعیین ساختارهای داخلی، به ویژه وجود رحم، و همچنین جهت جست و جوی وجود غدد جنسی مردانه بایستی انجام شود.

اگر جنین از نظر ژنتیکی مونث باشد، احتمال از دست دادن نمک هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) وجود دارد. در این صورت، کودک احتمالاً در سن ۱۰ تا ۲۰ روزگی دچار بحران از دست دادن نمک می‌شود. درمان و نظارت پس از آن بسیار مهم خواهد بود، و نوزاد به عنوان یک زن بزرگ می‌شود. ممکن است جراحی در مراحل بعدی به منظور عادی سازی اندام تناسلی انجام شود.

اگر نوزاد دختر است اما هیچ گونه CAH ندارد، احتمال وجود داروهای آندروژنیک یا تومور ویریل کننده مادری باید در نظر گرفته شود.

اگر نوزاد از نظر ژنتیکی مذکر است، باید اختلالات مختلف مرتبط با سنتز آندروژن و عملکرد آندروژن در نظر گرفته شود. اشکال نادر CAH باید با آنالیز بیوشیمیایی و/یا پانل ژنی بررسی شوند. آزمایش پانل ژن باید شامل جستجوی جهش در ژن گیرنده آندروژن (AR) باشد تا احتمال سندرم عدم حساسیت جزئی به آندروژن (PAIS) ناشی از ژن AR را در نظر بگیرد. با این حال، جهش‌های ژن AR در PAIS غیرمعمول هستند، و به طور کلی، این فنوتیپ اغلب در حال حاضر از طریق آزمایش ژنتیکی توضیح داده نمی شود.

بررسی‌ها:

تصویربرداری – قلبی، کلیوی/تناسلی، مغزی
بررسی اسکلت
دهیدروکلسترول ۷
آنالیز ریزآرایه کروموزومی
آنالیز ژن هدفمند
توالی یابی کل اگزوم

فصل ۱۱:

سناریوی بالینی ۱:

داده‌های جدول بندی شده را می‌توان به این صورت ارائه داد.

مبتلا		غیرمبتلا	
مثبت	منفی	مثبت	منفی
۴۶۰,۳۶۴	۱۳۱۲	۲۲	۱۱۵

حساسیت (نسبت مثبت حقیقی):

115/ (115+ 22) =84%

اختصاصیت (نسبت منفی‌های حقیقی):

460,364/(460,364 +1312)=99.8%

ارزش پیش بینی کننده مثبت:

115/(115+1312)=8%

برای این تست حساسیت (۸۴%) برای غربالگری جمعیت خیلی مناسب نیست زیرا ۱۶% افراد مبتلا تشخیص داده نمی‌شوند. با این حال، اختصاصیت (۹۹٫۸٪) خوب است، زیرا فقط تعداد نسبتا کمی از افراد شناسایی شده مثبت کاذب هستند.

ارزش پیش بینی کننده مثبت ایده آل ۱۰۰٪ است، یعنی هیچ مثبت کاذبی وجود ندارد. با این حال، این امر در آزمایش‌های پزشکی بیوشیمیایی با این ماهیت بسیار بعید است.

سناریوی بالینی ۲

داده‌های جدول بندی شده را می‌توان به این صورت ارائه داد.

مبتلا		غیرمبتلا	
مثبت	منفی	مثبت	منفی
۴۶۰,۳۶۴	۱۳۱۲	۲۲	۱۱۵

حساسیت (نسبت مثبت حقیقی) :

115/(115+22)=84%

اختصاصیت (نسبت منفی‌های حقیقی):

460,364/(460,364 +1312)=99.8%

ارزش پیش بینی کننده مثبت:

115/(115+1312)=8%

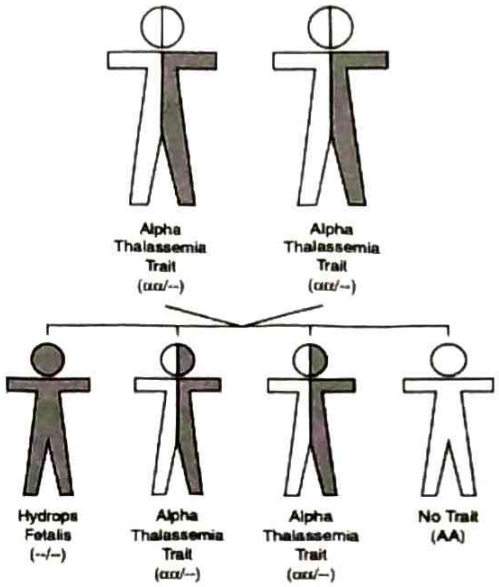
برای این تست حساسیت (۸۴%) برای غربالگری جمعیت خیلی مناسب نیست زیرا ۱۶% افراد مبتلا تشخیص داده نمی شود. با این حال، اختصاصیت (۹۹٫۸٪) مناسب است زیرا فقط تعداد نسبتا کمی ازافراد شناسایی شده مثبت کاذب هستند.

ارزش پیش بینی کننده مثبت ایده آل ۱۰۰٪ است، یعنی هیچ مثبت کاذبی وجود ندارد. با این حال، این امر در آزمایش‌های پزشکی بیوشیمیایی با این ماهیت بسیار بعید است.

فصل ۱۲

سناریوی بالینی۱

بحث:



- احتمال ابتلای جنین به آلفا تالاسمی ماژور (هیدروپس فتالیس) ۱ در ۴ است.
- از هر ۲ کودک، ۱ کودک دارای صفت تالاسمی α۰ خواهد بود، و از هر ۴ کودک، ۱ مورد مبتلا نخواهد شد.
- در صورت ابتلای جنین، کم خونی شدید و تهدید کننده زندگی انتظار می‌رود که بدون مداخله، با زندگی سازگاری ندارد.
- هیدروپس احتمالا در سه ماهه دوم ظاهر می‌شود. گاهی نوزادان پس از تزریق داخل رحمی زنده می‌مانند، اما در صورت زنده ماندن، خطر ناتوانی قابل توجهی پس از تولد وجود دارد.

مادری که ناقل حاملگی مبتلا به هیدروپس جنینی بارت است نیز در معرض خطرات زیر است:

- پره اکلامپسی
- خونریزی پیش از زایمان
- جفت حفظ شده است
- مرگ (تا ۵۰%) در صورت عدم تشخیص بیماری در جنین
- پس از دریافت نتایج غربالگری، زوجین ممکن است آزمایشات پیش از تولد و خاتمه بارداری آسیب دیده را انتخاب کنند.
- نتایج اطلاعاتی برای حاملگی‌های آینده و برای اعضای خانواده که ممکن است بخواهند پیش از فرزند دار شدن غربالگری را انجام دهند، ارائه می‌دهد.

سناریوی بالینی ۲

اصول مدیریت

۱. برای کاهش خطر سپسیس از ۳ ماهگی باید از پنی سیلین به منظور پیشگیری استفاده شود. این مورد باید به شکل مادام العمر انجام شود.

۲. ایمن سازی: افراد مبتلا به سلول داسی شکل مستعد ابتلا به عفونت هستند زیرا عملکرد کم طحال معمولاً در سال اول زندگی آشکار می‌شود. بنابراین، کودکان مبتلا باید همه واکسن‌ها را طبق برنامه‌های معمول واکسیناسیون دوران کودکی دریافت کنند. علاوه بر این، کودکان مبتلا باید واکسن پنوموکوک (در سن ۲ سالگی و سپس ۵ سال یکبار تقویت کننده استفاده شود)، واکسن سالانه آنفولانزا، و واکسن هپاتیت B از ۱ سالگی، به علاوه واکسن‌های مسافرتی مربوطه را دریافت کنند.

۳. اسید فولیک: همولیز مزمن منجر به افزایش گردش فولات می‌شود و باید برای آن جایگزینی به منظور کاهش خطر آپلازی مغز استخوان در نظر گرفته شود.

۴. هیدروکسی کاربامید (هیدروکسی اوره): برای افزایش غلظت HbF عمل می‌کند، که تعداد بحران‌های دردناک و نیازهای انتقال خون افراد مبتلا را کاهش می‌دهد. نکته مهم این است که بیماران باید از اثرات تراتوژن‌های احتمالی آگاه باشند و توصیه‌های مناسب پیشگیری از بارداری به ان‌ها ارائه شود در حال حاضر برای استفاده در:

آ. بیماران مبتلا به بحران‌های دردناک مکرر که بر زندگی روزمره تأثیر می‌گذارد

ب. بیمارانی که بیش از سه دوره درد حاد در یک دوره ۱۲ ماهه دارند

ج. بیماران مبتلا به دو یا چند دوره سندرم حاد قفسه سینه

۵. پیوند سلول‌های بنیادی: نیاز به اهداکننده همسان دارد و در بریتانیا برای افراد زیر ۱۷ سال مبتلا به بیماری مغزی داسی شکل یا عوارض شدید مرتبط با سلول داسی شکل که به هیدروکسی کاربامید پاسخ نمی دهند در نظر گرفته می‌شود.

ملاحظات مشاوره:

وضعیت ناقل بودن والدین/بستگان در معرض خطر – تشخیص در یک کودک نشان دهنده وضعیت ناقل بودن هر دو والد می‌باشد که ممکن است قبل از شروع بارداری از وضعیت

خود آگاه نبوده باشند. علاوه بر این، سایر اعضای خانواده در سن باروری، به عنوان مثال، خواهر و برادر، ممکن است در معرض خطر ناقل بودن باشند و می‌توان به آن‌ها انجام آزمایش را پیشنهاد کرد.

۱ از ۴ مورد میزان خطر برای بارداری‌های آینده - زوجین باید به دقت در مورد خطر برای فرزندان آینده و گزینه‌های موجود برای آنها در بارداری‌های آینده مشاوره شوند.

آزمایشات پیش از تولد - ممکن است زوجین بخواهند در حاملگی‌های آینده آزمایش با نمونه برداری از پرزهای کوریونی / آمنیوسنتز را انجام دهند. در زمان مربوطه، باید جزئیات روش ها، ریسک‌ها و مدیریت نتایج به آنها داده شود.

تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی (PGD) - سازمان باروری و جنین شناسی انسانی، PGD (HFEA) را برای بیماری سلول داسی شکل تایید کرده است. در بریتانیا، در حال حاضر بودجه فقط برای زوج‌هایی با فرزندان آسیب دیده در دسترس است.

نوع بافت پیش از لانه گزینی (PTT) با PGD PTT- جنین‌هایی را انتخاب می‌کند که دقیقاً بافت آن‌ها مطابق با خواهر یا برادر بزرگترشان می‌باشد. استفاده از این تکنیک همراه PGD به زوجین اجازه می‌دهد تا فرزندی داشته باشند که می‌تواند اهداکننده سلول‌های بنیادی برای فرزند آسیب‌دیده‌شان باشد، که به‌اصطلاح به آن «خواهر و برادر ناجی» گویند، اما آن فرزند ناجی فاقد بیماری می‌باشد. HFEA PTT، را برای بیماری سلول داسی شکل تائید کرده است.

فصل ۱۳

سناریوی بالینی ۱

بحث و پاسخ:

در عملکرد ایمنی وجود دارد، و سابقه خانوادگی یک دایی که در سال دوم زندگی خود در اثر عفونت X چندین اختلال نادراما مهم وابسته به فوت کرده است، برای این گروه از بیماری‌ها بسیار مشکوک می‌باشد.

وجود اگزما در بیمار و دایی متوفی او، همراه با ترومبوسیتوپنی، در دوران کودکی شایع می‌باشد، و نشان دهنده سندرم ویسکوت آلدریچ است.

در این بیماری پلاکت‌ها اندازه کوچکی دارند و عفونت‌های باکتریایی و ویروسی مکرر از جمله عفونت گوش رخ می‌دهد.

نیز X ونوتروپنی مادرزادی وابسته به X ایجاد می‌شود که در ترومبوسیتوپنی وابسته بهWAS به علت جهش در ژن WAS سندرم ویسکوت آلدریچ دخیل هستند.

شرایط مهم دیگری که بایستی در نظر گرفته شود عبارتنداز:

- نقص ایمنی شدید مرکب وابسته به X: در دوران نوزادی با عفونت‌های مزمن ویروسی، باکتریایی و قارچی ظاهر می‌شود. نقص دررشد، هیپوپلازی تیموس و لنفوسیتوپنی با فقدان تقریبا کامل لنفوسیت‌های T و لنفوسیت‌های کشنده طبیعی (NK) و همچنین لنفوسیت‌های B غیرعملکردی از ویژگی‌های این بیماری هستند. این بیماری توسط جهش در ژن IL2RG ایجاد می‌شود و در طول ۲ سال کشنده است مگر اینکه با پیوند مغز استخوان یا ژن درمانی درمان شود.
- سندرم هایپر IgM وابسته به X: در دوران نوزادی با عفونت‌های باکتریایی مکرر - قفسه سینه، گوش‌ها و سینوس‌ها - تظاهر می‌کند و مردان بعداً دچار اختلالات خونی خودایمنی از جمله نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و کم خونی همولیتیک می‌شوند. این بیماری توسط جهش در ژن CD40LG (که همچنین به عنوان TNFSF5 شناخته می‌شود، که لیگاند CD40 را کد می‌کند) ایجاد می‌شود.
- بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) با عفونت‌های باکتریایی و قارچی شدید مکرر همراه با تشکیل گرانولوم و اختلالات التهابی مانند کولیت مشخص می‌شود. این بیماری ممکن است بین دوران نوزادی و اواخر بزرگسالی ظاهر شود و اکثر افراد قبل از سن ۵ سالگی شناسایی می‌شوند. تشخیص با آزمایش‌هایی است که تولید نوتروفیل سوپراکسید را از طریق کمپلکس نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات اکسیداز ارزیابی می‌کند، و ژن CYBB در CGD وابسته به X نقش دارد اما اشکال مغلوب آتوزومی به دلیل جهش در CYBA، NCF2، NCF1 و NCF4، رخ می‌دهد.
- آگاماگلوبولینمی وابسته به X پسرها معمولاً در اوایل دوران نوزادی به علت انتقال ایمونوگلوبولین مادری اکتسابی از طریق جفت سالم می‌باشند. پسرها چند ماه پس از تولد مستعد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی مکرر می‌شوند و معمولاً در سن ۵ سالگی به عنوان نقص ایمنی شناخته می‌شوند. تشخیص با تعیین توالی ژن BTK تایید می‌شود. در حداکثر ۵ درصد موارد این به عنوان بخشی از حذف ژن پیوسته از بین می‌رود. آزمایش‌های دقیق عملکرد ایمنی و آزمایش ژنتیکی

با استفاده از یک پانل ژنی مناسب، امکان تشخیص را فراهم می‌کند.

سناریوی بالینی ۲

بحث و پاسخ:

ترکیبی از عفونت‌های ویروسی مکرر، ویژگی‌های بدشکلی با کیفیت گفتار بینی و کلسیم پایین در دوره نوزادی به شدت نشان‌دهنده سندرم حذف

22 q11.2 است که به عنوان سندرم دی جورج / سدلاچکووا نیز شناخته می‌شود. این بیماری تقریبا به طور قطعی با ریزآرایه کروموزومی تشخیص داده می‌شود. و اولین مرحله تحقیق خواهد بود. در صورت تایید، بررسی عملکرد سیستم ایمنی مهم است. تولید سلول‌های T در ۲/۳ موارد، و عملکرد سلول‌های T در حدود ۱/۵ موارد مختل می‌شود و حدود ۱/۴ موارد دارای نقص ایمنی هومورال هستند. این بیماری به خوبی مشخص شده عوارض زیادی دارد. بررسی و در نظر گرفتن موارد زیر ضروری است:

- ساختار قلب را با اکوکاردیوگرام بررسی کنید
- سطح کلسیم را بررسی کنید
- کام را از نظر وجود شکاف زیر مخاطی بررسی کنید
- ساختار کلیوی را با سونوگرافی بررسی کنید
- شنوایی را با شنوایی سنجی (ایدیوگرام) بررسی کنید
- چشم‌ها را بررسی کنید
- رشد را کنترل کنید.
- گفتار درمانی و حمایت آموزشی را در نظر بگیرید
- مراقب ایجاد اختلالات خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید باشید
- مراقب ایجاد مشکلات سلامت روان در دوران نوجوانی و بزرگسالی باشید.

فصل ۱۴

سناریوی بالینی ۱

بحث:

آنالیز BRCA ژرم لاین: اگرچه هیچ سابقه خانوادگی سرطان پستان یا تخمدان وجود ندارد، سیستم امتیازدهی منچستر برای سرطان تخمدان امتیاز قابل توجهی را نشان می‌دهد. این بیمار به امتیاز ۱۵ (۸+۵+۲) می‌رسد و بنابراین آستانه ۱۰٪ تشخیص داده شده برای آزمایش را نشان می‌دهد. در بریتانیا به همه افراد مبتلا به سرطان تخمدان غیر موسینوس بدون در نظر گرفتن سن تشخیص، آزمایش ژن BRCA ارائه می‌شود.

- آنالیز BRCA سوماتیک: اگر آزمایش ژرم لاین یک جهش را در BRCA1 یا BRCA2 شناسایی نکند، منطقی است که آنالیز BRCA سوماتیک را در نظر بگیرید. حدود ۵ درصد از موارد دارای یک جهش سوماتیکی در یکی از این ژن‌ها هستند که ممکن است کنترل را تغییر دهد.
- مهارکننده‌های PARP: در بریتانیا، در گذشته مهارکننده‌های PARP برای استفاده در سرطان‌های BRCA مثبت (ژرم لاین یا سوماتیک)، عودکننده تخمدان، لوله فالوپ و سرطان صفاق اولیه پس از دور سوم شیمی‌درمانی که در آن حساسیت به پلاتین نشان داده شده بود، مجوز دریافت کرده بودند.

پس از موفقیت در استفاده از آن، و نشان دادن بقای طولانی‌تر بدون پیشرفت، اکنون به عنوان اولین درمان نگهدارنده تایید شده است. این امر بر اهمیت در نظر گرفتن آزمایش ژنتیکی در مراحل اولیه در گذشت از یک مرحله به مرحله دیگر سرطان بیمار تأکید می‌کند و نمونه حرکت به سمت پزشکی شخصی سازی شده است.

سناریوی بالینی ۲

بحث:

- سرطان کلیوی خانوادگی: معمولاً برای بیماران زیر ۴۵ سال مبتلا به سرطان کلیه از هر نوع، آزمایش پانل ژن ارائه می‌شود. این بیماری به طور کلی شامل ژن‌های زیر می‌شود: SDHB، MET، VHL، FH، FLCN و / یا BAP1. نکات کلیدی که در تاریخچه باید به آن‌ها توجه شود عبارتنداز فئوکروموسیتوم (SDHB / VHL)، پاراگانگلیوما (SDHB)، پنوموتوراس مکرر (FLCN)، زنانی که نیاز به هیسترکتومی (FH) دارند و البته سابقه هر یک از سرطان‌ها یا تومورهای خوش خیم شناخته شده مرتبط با این بیماری هستند. بافت شناسی سرطان کلیه نیز مهم است و در این مورد، نشان‌دهنده سندرم Birt Hogg DubÃ© (BHD) است. ممکن است نشانه‌های بیشتری در معاینه پوست مشاهده شود، به عنوان مثال، فیبروفولیکولوما در BHD و لیومیوم در لیومیوماتوز ارثی و سرطان سلول کلیه. با این حال، در این مورد، این معاینه تشخیص را مشخص نمی‌کند.
- سندرم کاودن (CS): نشانه این بیماری در تاریخچه گواتر چند

ندولار است که یک ویژگی رایج در CS است. در تحقیقات بیشتر، سابقه ناهنجاری‌های شریانی وریدی نیز وجود دارد. هنگامی که بیمار را معاینه می‌کنید، او دارای ماکروسفالی، تری شیلموم‌های صورت و ضایعات پاپیلوماتوز مخاط دهان است. همه انواع سرطان کلیه در CS گزارش شده است. آزمایش ژن PTEN باید ارائه شود، و در صورت شناسایی یک جهش، می‌توان آزمایش پیش بینی را برای اعضای خانواده مربوطه ترتیب داد. تعداد قابل توجهی از سرطان‌های مرتبط با CS (پستان، آندومتر، تیروئید، روده، کلیه) وجود دارد، بنابراین نظارت مداوم باید انجام شود و هیسترکتومی (بیرون آوردن رحم) برای کاهش خطر باید در نظر گرفته شود.

فصل ۱۶

سناریوی بالینی ۱

بحث و پاسخ:

دو مرد مبتلا به یک بیماری اکترودکتیلی یا ناهنجاری دست و پا شکافته شده به احتمال زیاد دارای تظاهرات متغیری هستند. ارزیابی بالینی برای هر گونه ارتباط سندرمی، به ویژه سندرم شکاف دیسپلازی اکتودکتیلی، حائز اهمیت است. ساختار شجره نشان دهنده ی الگوی توارث وابسته به X می‌باشد، زیرا دو مرد توسط یک زن غیرمبتلا به هم متصل می‌شوند، II.3. وراثت کاربردی مندلی در مرد یک لکوس وابسته به X را برای ناهنجاری شکاف دست / پا ذکر می‌کند، اما این لکوس بر اساس یک خانواده بزرگ از پاکستان است که در آن چندین مورد از انتقال مرد به مرد وجود دارد و به نظر نمی‌رسد یک جهش در خانواده گزارش شده باشد. اگر خانواده در این سناریو یک نوع اکترودکتیلی وابسته به X را نشان دهد، فرد I.2 ناقل خواهد بود، و II.2، و همچنین سه فرزند ماده II.۳ دارای ۵۰٪ خطر ناقل بودن می‌باشد، بنابراین پیامدهای آن برای سایر اعضای خانواده مهم می‌باشد

در این سناریو، آزمایشگاه لکوس وابسته به X فرضی را بدون یافتن یک جهش توالی یابی کرد. سپس آزمایشگاه توالی یابی کل ژنوم را روی خانواده انجام داد. این توالی یابی یک حذف کوچک در ژن DYNC1I1 در مکان کروموزومی q21.37 را شناسایی کرد. عملکرد اگزون‌های حذف شده تنظیم بیان پایین دست DLX5 است که ژن اکترودکتیلی در این لوکوس قرار دارد. بنابراین، خانواده یک شکل غالب اتوزومی از اکترودکتیلی را نشان می‌دهد، که نشان دهنده ی بیان متغیر بیماری است و برای بسیاری از افراد دارای عدم نفوذ می‌باشد، از جمله برای فرد I.3 که آزمایش ان مثبت شد (تست I.2 منفی بود). بعداً، فرد II.5، پدر یک دختر مبتلای بسیار خفیف شد.

بحث و پاسخ

سناریوی بالینی ۲:

یک مرد جوان دارای سندرم ناهنجاری مادرزادی متعدد می‌باشد که ممکن است تشخیص آن با ارزیابی بالینی قابل شناسایی نباشد. با داشتن یک آنالیز ریزآرایه کروموزومی نرمال، مرحله بعدی توالی یابی کل اگزوم (WES) است. این مورد می‌تواند صرفا بر روی نمونه DNA مرد انجام شود و در صورت شناسایی یک جهش احتمالی، با ازمایش بر روی والدین پیگیری می‌شود. یا اگر منابع اجازه دهند می‌تواند انالیز تریو یا سه گانه انجام گیرد. در واقع، در این مورد، تشخیص بالینی سندرم کابوکی قابل انجام می‌باشد و یک جهش جدید در ژن KMT2D متعاقباً بدون مراجعه به WES قابل شناسایی می‌باشد. آنوفتالمی / میکروفتالمی یک تظاهرغیرمعمول برای سندرم کابوکی است، اما در واقع تمام علائم بالینی دیگر دراین سندرم گزارش شده است. گام بعدی پیگیری مشکلات پزشکی با بررسی‌های مناسب است. هیپوگلیسمی ممکن است به دلیل هایپرانسولینیسم رخ دهد، و باید مورد سنجش قرار گیرد. او باید آزمایشات عملکرد ایمنی را انجام دهد زیرا ناهنجاری‌های سلول T در نوجوانان مبتلا به سندرم کابوکی گزارش شده است، و این مورد ممکن است توضیح دهنده مستعد بودن به عفونت باشد. او همچنین باید یک اکوکاردیوگرام و سونوگرافی کلیه انجام دهد، و در صورتیکه این موارد انجام نشده باشد، و در صورت امکان، ارزیابی شنوایی انجام شود. سندرم کابوکی که به جهش‌های جدید در KMT2D نسبت داده می‌شود یکی از شایع‌ترین بیماری‌هایی است که از طریق مطالعه گروه‌های زیادی از بیماران مبتلا به ناتوانی ذهنی توسط WES، به عنوان مثال، پروژه کشف اختلالات تکوینی شناسایی شده است.

فصل ۱۷

سناریوی بالینی ۱

بحث و پاسخ:

گروه پشتیبانی از اختلالات کروموزومی نادر، منحصربه

فرد، کتابچه‌های آنلاین بسیار خوبی در مورد اختلالات ریزحذف و ریزمضاعف شدگی تولید کرده است (www.rarechromo.org /). این یک مکان آسان برای شروع برای بسیاری از اطلاعات مفید در مورد سندرم del15q11.2 می‌باشد.

پسر ۶ ساله‌ای دارای ناتوانی ذهنی تاحدی شدید (ID) می‌باشد - که در del۱۵q۱۱,۲ بسیار نادر است. این کودکان ممکن است تاخیر گفتاری خفیفی (اما نه به این درجه شدید) داشته باشند. همچنین گزارش شده که آنها کودکان نسبتاً راضی هستند، حتی اگر بازه توجه کوتاه (short attention span) و برخی ویژگی‌های اوتیسم در آن‌ها رایج باشد - اما این پسر رفتارخشن دارد. تشنج ممکن است بخشی از علائم del15q11.2 باشد، اما در این پسر شدید است و هیپوژنیتالیسم گزارش نشده است.

بنابراین، در حالت تعادل، بسیار بعید است که یافته حاصل از آنالیز ریزآرایه کروموزومی (CMA) توضیحی برای مشکلات یادگیری (ID) عمیق کودک باشد. با این حال، پدرش مشکلات تحصیلی خفیفی داشته و این علائم می‌تواند با این یافته توضیح داده شود. تحقیقات بیشتر در مورد مشکلات کودک از طریق آزمایش ژنتیکی بهتر است با توالی یابی کل اگزوم، ترجیحاً با رویکرد «سه‌گانه» شامل DNA ازهر دو والدین انجام شود. این سناریو در عمل بالینی نادر نیست، یعنی یافتن ریز حذفی که ممکن است علت ID خفیف باشد اما در افراد عادی نیز دیده می‌شود. برخی از پزشکان بر این باورند که گزارش این علل «ID خفیف» مفید نیست، زیرا آنها برای خانواده تغییر بسیار کمی دارند. سایر پزشکان ممکن است راضی باشند که آزمایشات بیشتری را بر روی اعضای خانواده (در این سناریو از طرف پدر) انجام دهند تا مشخص شود چه کسی ناقل حذف است. برای CMA مورد استفاده در آزمایشات پیش از تولد، مراکز زیادی وجود دارد که این یافته را گزارش نمی‌کنند زیرا به اندازه کافی اختصاصی در نظر گرفته نمی‌شود.

سناریوی بالینی ۲

بحث و پاسخ:

دختر ۱۰ ساله‌ای در مسیر رشد مورد انتظار برای سندرم XXX, 47 نیست، بنابراین تکرار آنالیز کروموزومی قابل توجیح می‌باشد. این آنالیز را می‌توان روی خون انجام داد، اما نتیجه قبلی قابل اعتمادتر می‌باشد. بنابراین، جست وجو کردن در کروموزوم‌ها در بافت دیگر به احتمال زیاد اطلاعات بیشتری را ارائه می‌دهد و می‌توان کاریوتایپ کامل را بر روی فیبروبلاست‌ها از بیوپسی پوست انجام داد.

مطمئناً ممکن است که کودک، 45X / 47XXX، موزاییک باشد - که چنین مواردی رخ می‌دهد، و این مورد توضیح دهنده علت قد نسبتا کوتاه او می‌باشد. اشکال مختلف موزائیسم با 45X، از انواع رایج سندرم ترنر هستند. وجود 45X چالش‌های بالینی جدیدی را در رابطه با رشد، بررسی ناهنجاری احتمالی قلب (کوآرکتاسیون یا آئورت)، سونوگرافی کلیه (کلیه نعل اسبی در 45X رخ می‌دهد) و باروری در آینده ارائه می‌دهد. بنابراین، کودک باید تحت نظارت متخصص غدد اطفال قرار گیرد. نشانه‌ای برای درنظر گرفتن درمان هورمون رشد برای کوتاهی قد علاوه بر سایر مشکلات غدد درون ریز بالقوه وجود دارد.

فصل ۱۸

سناریوی بالینی ۱

بحث و پاسخ:

Q.1: بیماری‌های متابولیک، خطاهای ذاتی متابولیسم، می‌توانند به روش‌های بسیار ظریف بروز کنند. این کودک به طور طبیعی در حال رشد و تکامل است و هیچ چیز غیرعادی در معاینه وجود ندارد. برای بیماری‌های متابولیکی واضح تر و جدی تر، سابقه بیماری و تاخیر در رشد آشکار می‌شود.

کودک نسبت به همسالانش عفونت بیشتری ندارد، بنابراین اختلال عملکرد ایمنی غیرمحتمل می‌باشد. با این حال، تاریخچه مرگ در تخت باید در نظر گرفته شود و آیا ارتباطی با علائم این پسر وجود دارد یا خیر.

این حقیقت که او علائم خود را در ارتباط با دوره‌هایی که به‌درستی غذا نمی‌خورد، بروز می‌دهد یعنی در طول بیماری‌های تداخلی، شبح اختلال اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می‌دهد، که شایع‌ترین آن نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط (MCAD) است.. این همچنین می‌تواند مرگ زودتر و غم‌انگیز در تخت خواب را نیز توضیح دهد. این مورد یک اختلال متغیر است، و اگرچه اغلب در ۲ سالگی بروز می‌کند، اما می‌تواند دیرتر نیز ظاهر شود. این حقیقت که والدین پس از مرگ در تختخواب فرزندشان، دو فرزند سالم داشتند به این معنی است که آنها ممکن است آن قسمت را به یک تراژدی «یکباره» نسبت دهند، که غیر محتمل است ناشی از دلایل ژنتیکی باشد.

سایر اختلالات ناشی از اکسیداسیون اسید عبارتند از:

- کمبود آسیل CoA دهیدروژناز با زنجیره بسیار طویل

- کمبود زنجیره طویل ۳ هیدروکسی CoA دهیدروژناز. در این بیماری، تظاهرات بالینی ممکن است متفاوت شامل ویژگی‌های اختلال عملکرد کبد و کاردیومیوپاتی باشد.
- کمبود آسیل CoA دهیدروژناز با زنجیره کوتاه این بیماری از نظر بالینی خوش خیم تلقی می‌شود.
- اختلالات حمل و نقل کارنیتین. این گروه از اختلالات نادر نیز از جمله اختلالات تشخیص افتراقی است و ممکن است به صورت مشابه باشد. کمبود MCAD در غربالگری لکه‌های خونی نوزادان در بسیاری از کشورها گنجانده شده است.

Q.2: این احتمال وجود دارد که تحقیقات با یک غربالگری متابولیکی، یعنی آزمایش‌های عملکرد کبد و کلیه و همچنین آزمایش‌های بیوشیمیایی مستقیم آغاز شود. بدیهی است که بررسی یک کودک در طول یک دوره حاد مفید است، زیرا ممکن است هیپوگلسمی و اختلال در عملکرد کبد را نشان دهد.

آزمایش باید شامل آنالیز آسیل کارنیتین پلاسما با تفسیر متخصص باشد - اما سطح آسیل کارنیتین می‌تواند بین دوره‌های حاد معمولی شود. آنالیز اسید آلی ادرار و آنالیز آسیل گلیسین ادرار ممکن است شواهد حمایتی برای شناسایی افراد بدون علامت و کسانی که دارای فنوتیپ‌های بیوشیمیایی خفیف یا متناوب هستند ارائه دهد. آزمایش مولکولی کاملاً در دسترس است و احتمالاً از یک پانل ژنی تشکیل شده است که شامل ACAD و سایر ژن‌های مفید می‌باشد. در صورت لزوم ممکن است ابتدا آنالیز هدفمند برای جهش‌های رایج موجود در شمال اروپا (c.985 A.G (p.Lys329Glu)، c.199 T.C (p.Tyr67His)) انجام شود. طیف متفاوتی از جهش‌های رایج درسایر گروه‌های جمعیت نیز اعمال خواهد شد.

بحث و پاسخ

سناریوی بالینی ۲:

دلایل احتمالی زیادی برای سابقه ضعف، خستگی و عملکرد ضعیف مدرسه کودک ۹ ساله وجود دارد. با این حال، سرنخ‌های بسیار قوی در تاریخچه خانواده وجود دارد - مادر و مادربزرگ او. تنها بر اساس سابقه آنها، یعنی بدون سابقه در دختر ۹ ساله، این امکان وجود دارد که سابقه دو نسلی سکته مغزی با شروع زودهنگام زوال عقل مادربزرگ نشان دهنده‌ی تشخیص آرتریوپاتی مغزی اتوزوم غالب با انفارکتوس زیر قشری و لکوآنسفالوپی باشد. (به CADASIL مراجعه کنید.) یک بیماری با شروع دیر رس است که معمولاً شامل سردرد و میگرن است و توسط جهش‌های بیماری‌زا در NOTCH3 ایجاد می‌شود. مادر نیز مانند کودک ۹ ساله از ضعف و خستگی رنج می‌برد. باز هم، این مورد می‌تواند دلایل زیادی داشته باشد - اما او یک سکته مغزی زودرس داشته است و همچنین شنوایی خود را زودتر از دست می‌دهد. این مورد، همراه با تاریخچه دخترش، نشان‌دهنده بیماری میتوکندریایی است، و در این خانواده سه نسل، توارث مادری (matrilinear) مشاهده می‌شود.

بنابراین انسفالومیوپاتی میتوکندری، اسیدوز لاکتیک، و سکته مغزی (MELAS)، که معمولاً به دلیل جهش در mt.3243 ایجاد می‌شود، یک احتمال قوی است. بنابراین می‌توان آن را با آنالیز DNA هدفمند تأیید کرد و احتمالاً در DNA خون دختر ۹ ساله وجود دارد. با این حال، این واریانت ممکن است در هر بافتی وجود نداشته باشد، و هنگام بررسی جهش‌های بیماری‌زای احتمالی میتوکندری باید از این موضوع آگاه بود. به همین دلیل بیوپسی عضلانی می‌تواند یک بررسی حیاتی باشد، نه تنها به دنبال «الیاف قرمز ژنده شده» بلکه انجام آنالیز DNA روی DNA عضله است.

بیماری میتوکندری ممکن است شامل دیابت، کاردیومیوپاتی و لوکوآنسفالوپاتی نیز باشد.

فصل ۱۹

سناریوی بالینی ۱

بحث و پاسخ:

Q .1: در ظاهر، تفسیر آنالیز ژن DMD ساده است. تست مادربزرگ یک پسر برای جهش DMD منفی بوده است. بنابراین، فرض می‌شود که او این جهش را به مادران پسران مبتلا منتقل کرده است، زیرا او دارای موزائیسیسم گنادی می‌باشد. این مورد در دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) غیر معمول نیست و احتمال وقوع آن به طور شگفت‌آوری بالا است. بدون انجام انالیز بیشتر، این اطلاعاتی است که به خانواده داده می‌شود.

Q.2: تیم ژنتیکی مطالعات هاپلوتیپ را در خانواده پیگیری کردند تا این مورد که مادربزرگ موزاییسم گنادی برای جهش DMD دارد را بررسی کنند.

آلل بیماری زا با الگوی آبی مشخص شده در این شجره انتقال میابد. همانطور که انتظار می‌رود، مادران پسرها هاپلوتیپ 'آبی' را دارند. اگر این هاپلوتیپ آبی از مادربزرگ به ارث رسیده باشد، هاپلوتیپ دیگر از پدربزرگ خواهد بود که باید برای هر دو

مادر یکسان باشد. با این حال، در این مورد این هاپلوتیپ متفاوت است - «قرمز» برای یکی و «سبز» برای دیگری. بنابراین قرمز و سبز باید از مادر و آبی از پدربزرگ به ارث رسیده باشد.

این الگوهای هاپلوتیپ در پدربزرگ و مادربزرگ تایید شد.

بنابراین، پدربزرگ یک موزاییسم گنادی برای جهش DMD می‌باشد که به نوه‌هایش انتقال داده است. این یک اتفاق نادر در DMD است، اما ارزش مطالعه هاپلوتیپ‌ها را برای شفاف‌سازی انتقال برجسته می‌کند.

سناریوی بالینی ۲

بحث و پاسخ:

به نظر می‌رسد این ورزشکار جوان دچار مرگ ناگهانی قلبی شده است، زیرا هیچ علتی پیدا نشده است. به احتمال زیاد مطمئناً علت مرگ اورا باید علل قلبی دانست.

با توجه به اینکه در معاینه پس از مرگ قلب طبیعی تظاهر می‌کند، به نظر می‌رسد هیچ مدرکی برای نوعی کاردیومیوپاتی وجود ندارد. این احتمالاً تشخیص را به شکلی از آریتمی توارثی قلبی محدود می‌کند. اگر نمونه‌ای از DNA ذخیره شده باشد، منطقی می‌باشد که آن را بر روی پانل‌های ژنی برای سندرم QT طولانی (LQTS)، سندرم بروگادا، و بیماری آریتمی تاکی کاردی بطنی پلی‌مورفیک کاتکول آمینرژیک آنالیز کرد.

در صورت عدم وجود DNA فرد متوفی، احتمالا بستگان درجه یک (و اعضای خانواده بزرگتر) در معرض خطر آریتمی توارثی هستند. والدین و دخترشان باید برای شناسایی مشکلی که ممکن است دلیل اصلی مرگ ناگهانی مرد جوان باشد، آزمایشات قلبی مرسوم را انجام دهند.

دختر دو حمله شبیه سنکوپال (غش) داشته که می‌تواند مربوط به یک مشکل قلبی باشد، بنابراین آزمایشات او به طور بالقوه بسیار مهم است.

تحقیقاتی که باید در نظر گرفته شوند عبارتند از:

- الکتروکاردیوگرام
- نظارت بر قلب در طول آزمایش تحریک فلکائینید
- اکوکاردیوگرافی
- اسکن تصویربرداری تشدید مغناطیسی قلب

هدف این بررسی‌ها این است که مشاهده کنیم آیا شواهدی مبنی بر داشتن ضربان قلب غیرطبیعی در بستگان درجه یک وجود دارد که ممکن است ارثی باشد، و سپس آزمایش ژنتیکی را با استفاده از پانل ژنی مناسب به عنوان مثال، برای LQTS یا دیگر فنوتیپ آریتمی‌ها، به آن شخص ارائه دهد.

اگر یک ناهنجاری قلبی یافت شود و به دنبال آن یک آزمایش ژنتیکی مثبت باشد، می‌توان آزمایش‌های پیش‌بینی‌کننده را به سایر اعضای خانواده در معرض خطر ارائه داد که به نوبه خود منجر به مداخله مناسب در قالب درمان پیشگیرانه و نظارت مداوم می‌شود.

فصل ۲۰

سناریوی بالینی ۱

بحث:

۱. هیچ اقدامی نکنید

اگرچه این نتیجه ممکن است حاکی از خطر تریزومی باشد، بیمار ممکن است از انجام آزمایشات بیشتر خودداری کند زیرا تحت هیچ شرایطی به تصمیم به خاتمه بارداری ندارد.

۲. آزمایش غیر تهاجمی پیش از تولد (NIPT)

برای ارزیابی بیشتر خطر تریزومی می‌توان آزمایش غیر تهاجمی را به بیمار پیشنهاد داد.

اگر این روش نشان دهنده خطر کم تریزومی بود، آزمایش تهاجمی اضافی تجویز نمی شود.

اگر نتیجه خطر بالا برای تریزومی باشد، باید آزمایش تهاجمی ارائه شود.

۳. آزمایش تهاجمی

در مواردی که NIPT در دسترس نباشد، آزمایش تهاجمی باید ارائه شود که در حاملگی‌های کنونی شامل نمونه برداری از پرزهای کوریونی با واکنش زنجیره‌ای پلیمراز فلورسنت کمی و آزمایش هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای آرایه‌ای می‌باشد.

این روش ممکن است تریزومی یا ناهنجاری کروموزومی دیگر را نیز تایید کند، در این صورت بیمار ممکن است تصمیم به پایان بارداری بگیرد.

نتیجه آزمایش ممکن است طبیعی باشد و ناهنجاری کروموزومی را به عنوان علت افزایش خطر ترکیبی رد کند. در این مورد، NIPT خطر کمی را ارائه می‌دهد و آزمایش تهاجمی بیشتری ترتیب داده نمی شود.

غربالگری دقیق ناهنجاری در هفته ۲۰ هیچ گونه ناهنجاری ساختاری را که نشان دهنده یک اختلال ژنتیکی زمینه‌ای باشد، شناسایی نکرد.

آیا پیگیری مستمر لازم است؟

بلـــه. پروتئین پلاســـمای مرتبط با بـــارداری (PAPP A) توســـط جفت تولید می‌شود و ســـطوح پایین آن می‌تواند نسان دهنده کاهش عملکرد جفت باشد. این مورد به نوبه خود می‌تواند با عوارض بارداری به عنوان مثال، محدودیت رشد داخل رحمی، زایمان زودهنگام، ســـقط جنین دیرهنگام و افزایش احتمال پره اکلامپسی همراه باشد.

به زنانی کـــه PAPP A پایینی دارند، علاوه بر مراقبت‌های معمول دوران بارداری، باید موارد زیر نیز ارائه شود:

- آسپرین روزانه
- غربالگری منظم از هفته ۲۸ برای نظارت بر رشد نوزاد، جریان خون جفت، و سطح مایع آمنیوتیک
- القای زایمان در پایان نظارت دقیق در طول زایمان

سناریوی بالینی ۲

بحث:

۱. خطر کنونی برای کودک متولد نشده

خطر ناقل بودن (پدر)= ۲/۳

خطر ناقل بودن (مادر) = جمعیت یا ۱/۲۵

خطر دو ناقل با یک کودک مبتلا= ۱/۴

خطر کنونی بارداری = ۱/۱۵۰ =۱/۴ X25/1X3/2

۲. تشخیص ریسک

تشـــخیص را در خواهر و برادر پدر تأییـــد کنید و آزمایش فوری را برای جهش‌های شناخته شده ارائه دهید

غربالگری ناقل فوری به مادر پیشنهاد کنید.

۳. ناقل بودن هر دو والدیـــن را تایید کردند—گزینه‌هایی برای بارداری:

بدون آزمایش – والدین ممکن است خاتمه بارداری آسیب دیـــده را در نظر نگیرند، اما آزمایش نـــوزادی در بدو تولد باید در نظر گرفته شـــود، بنابراین پند و مشـــاوره‌ی متخصص اطفال از مراحل اولیه باید آغاز شود، که تصور می‌شود نتیجه طولانی‌مدت را بهبود می‌بخشد.

تشخیص غیر تهاجمی پیش از تولد:

- می‌تواند از هفته ۹ بارداری ارائه شود
- از انالیز میزان هاپلوتیپ نسبی با توالی‌یابی هدفمند نسل آینده استفاده می‌کند
- زمانی که زوجین دارای جهش مشـــابهی هستند میتوان از ان استفاده کرد
- به DNA از پروباند نیاز دارد
- به طور معمول در طـــول ۵ روز نتایج آزمایش تهاجمی ایجاد می‌کند
- نمونه‌بـــرداری از پرزهـــای کوریونی را می‌تـــوان از هفته ۱۱ بارداری انجام داد.

۴. گزینه‌هایی برای آینده

اگر جنین مبتلا باشـــد و زوجین تصمیم به خاتمه بارداری بگیرند، ممکن است بخواهند تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی را به عنوان گزینه‌ای برای بارداری‌های آینده مطرح کنند.

فصل ۲۱

سناریوی بالینی ۱

بحث:

کمبود آدنوزین دآمیناز (ADA):

افراد مبتلا به کمبود ADA مستعد ابتلا به عفونت‌های مکرر و مزمن هســـتند که ممکن اســـت تهدید کننده حیات باشد. این عفونت‌ها معمولاً توسط ارگانیسم‌هایی ایجاد می‌شوند که در افراد دارای سیستم ایمنی طبیعی مشکلی ایجاد نمی‌کنند، که اصطلاحاً به آن عفونت‌های «فرصت‌طلب» می‌گویند. بیشـــتر آنها در ۶ ماه اول زندگی تشخیص داده می‌شوند و علائم اصلی آن عبارتند از: ذات الریه، اسهال مزمن و راش‌های پوستی. رشد نیز ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد، و برخی از کودکان تاخیر تکوینی را نشـــان می‌دهند. بدون درمان، بعید اســـت که کودکان بیش از ۲ ســـال اول زندگی، به حیات خود ادامـــه دهند. هدف درمان بازگرداندن عملکرد طبیعی ایمنی با پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان یا سلول‌های بنیادی با استفاده از آنتی‌ژن لکوسیت انسانی، خواهر یا برادر یا خویشـــاوندان سالم است. در مواردی که این امکان وجود نـــدارد، می‌توان از اهداکنندگان غیر ایـــده آل یا درمان جایگزین آنزیم اســـتفاده کرد. ژن درمانی در حـــال حاضر در این زمینه در حال بررسی است.

محاسبه خطر برای نوزاد متولد نشده:

پدر – یک خواهر یا برادر مبتلا دارد، بنابراین هر دو والد او باید ناقل باشند. خطر ناقل بودن او ۲/۳ مادرش است، بنابراین او یک خاله مبتلا دارد و هردو پدربزرگ و مادر بزرگ بایســـتی ناقل باشـــند. خطر ناقل بودن او نصف مادرش می‌باشد (۲/۳)، بنابراین خطر ناقل بودن او ۱/۳ است.

خطر برای نوزاد متولد نشده: 2/3 X1/3X1/4=1/18

بحث در مورد گزینه‌ها:

- آزمایش حامل - اگر جهش در ADA در خانواده شناخته شده باشد، می‌توان برای درک بیشتر خطر برای جنین داخل رحم آزمایشاتی را به زوجین پیشنهاد کرد. با توجه به ادامه بارداری، این مورد باید فورا درخواست شود.
- آزمایشات پیش از تولد - اگر ناقل بودن هر دو والد تایید شده باشد، با توجه به ادامه بارداری و انتخاب بیمار، نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی / آمنیوسنتز می‌تواند ارائه شود. زوجین باید در مورد خطر سقط جنین مرتبط و گزینه‌های مدیریتی در صورت ابتلای نوزاد متولد نشده مشاوره شوند.
- سنجش آنزیم ADA - اگر جهش‌های ADA ناشناخته باشند، می‌توان از سنجش آنزیم ADA بر روی زائده‌های نمونه‌برداری (sampling fronds) از پرزهای کوریونی یا سلول‌های کشت شده استفاده کرد. از سطح آنزیم می‌توان به عنوان یک راهنمایی برای شناسایی و تشخیص کودک مبتلا استفاده کرد، اما به اندازه آنالیز ژنتیکی دقیق نیست.

سناریوی بالینی ۲

بحث:

جهش جدید

اکثر جهش در BRCA1 از والدین به ارث می‌رسد. اگرچه این امکان وجود دارد که این امر به صورت de novo باشد، احتمال این اتفاق کمتر از ۵٪ است.

مخلوط کردن نمونه

خطای انسانی اجتناب ناپذیر است - امکان مخلوط شدن نمونه‌ها در آزمایشگاه وجود دارد، بنابراین منجر به نتیجه نادرست می‌شود. می‌توانید آزمایش را روی نمونه خون جدید تکرار کنید.

خطای گزارش آزمایشگاهی

آیا ممکن است در آنالیز نتایج، این جهش نادیده گرفته شود ؟ قطعاً نیاز به مذاکره با عالم گزارشگر برای بررسی مجدد نتیجه است.

عدم رابطه پدر-فرزندی

مستلزم بحث دقیق با بیمار / خانواده است، به خصوص که اگر درست باشد، ممکن است افراد دیگری در معرض خطر قابل توجه سرطان باشند. توضیح این نتیجه هر چه که باشد، بحث دقیق و مهارت‌های ارتباطی عالی برای مدیریت تأثیر بالقوه‌ای که نتیجه ممکن است بر خانواده داشته باشد مورد نیاز است.

فصل ۲۲

سناریوی بالینی ۱

بحث :

اصول اخلاقی اساسی را در نظر بگیرید:

خودمختاری - یک پزشک باید به تصمیم افراد احترام بگذارد، حتی اگر تصمیمی که از نظر شخصی او نادرست به نظر برسد. در زمینه آزمایش ژنتیکی، بیماران باید آزادانه بتوانند در هر مرحله از فرآیند انصراف دهند. حق بیمار در رابطه با محرمانه بودن اطلاعاتش در چارچوب این اصل قرار دارد، و در حالی که این مورد قطعی نیست، هر گونه نقض مستلزم بررسی بسیار دقیق است.

فایده- چرا بیمار خواسته است که نتایج خود را دریافت نکند؟ مشاوره دقیق ممکن است به درک مبنای این تصمیم کمک کند، و شاید در این زمان، این مورد به نفع بیمار باشد که اطلاعی نداشته باشد. با این حال، نتیجه، خطر بالای سرطان تخمدان و بیشتر سرطان پستان در طول زندگی را تایید می‌کند. آیا می‌توان استدلال کرد که دانستن این مورد به نفع بیمار است در مورد خویشاوندان او که یکی از آنها بیمار شما هست چطور؟ مطمئناً به نفع آنهاست که به آنها گفته شود تا بتوانند اقدام مناسب را برای کاهش خطر ابتلا به سرطان انجام دهند؟ آیا در ژنتیک به نفع بیمار عمل می‌کنید یا خانواده؟

عدم سوء استفاده - آشکار کردن نتیجه‌ای که توسط بیمار رد شده است مطمئناً توان آسیب به بیمار را دارد. این مورد ممکن است برای مثال آسیب روانی به بیمار یا آسیب جبران ناپذیری به رابطه پزشک وبیمار وارد کند.

عدالت - آیا این مورد باید برای بیمار یا خانواده او در نظر گرفته شود ؟ شاید با عدم به اشتراک گذاشتن این اطلاعات فرصت و منابع برای غربالگری از خانواده سلب کنیم.

بیماری‌ای را در نظر بگیرید:

جهش در BRCA1 با خطر قابل توجه سرطان پستان و تخمدان در طول زندگی مرتبط است، که برای آن گزینه‌های غربالگری و جراحی به منظور کاهش خطر در دسترس است. اگر این بیماری بدون درمان در دسترس، با نفوذ ۱۰۰٪ (به عنوان مثال، بیماری هانتینگتون) باشد، ممکن است بحث کمی متفاوت باشد. با این حال، بسیاری از افراد مونث «در معرض خطر» در خانواده وجود دارند، و به سختی می‌توان استدلال کرد که این اطلاعات برای آنها مفید نیست. از طرف دیگر، آیا آنها می‌خواهند

مطلع باشند؟

پردازش را در نظر بگیرید:

موارد پیچیده مانند این نیاز به ورودی چند رشته دارد.

مطمئناً بحث در تیم ژنتیک منطقی خواهد بود، اما اگر محرمانه بودن اطلاعات نقض شود، مشارکت تیم حقوقی بیمارستان و هیئت اخلاق مناسب خواهد بود.

سناریوی بالینی ۲

بحث:

آتاکسی فریدریش (FA) شایع ترین آتاکسی مغلوب اتوزومی است. شروع معمولاً در دوران کودکی یا اوایل نوجوانی (میانگین ۱۰ تا ۱۵ سالگی و معمولاً در ۲۵ سالگی) است که با آتاکسی به آرامی پیشرونده تظاهر می‌کند. سایر ویژگی‌های احتمالی شامل کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، دیابت، اسکولیوز، دیس آرتری (اختلال در تکلم)، دیسفاژی (اختلال در بلع) و آتروفی عصب بینایی است FA. یک بیماری کوتاه‌کننده طول عمر با میانگین سن مرگ در ۴۰ سالگی است، اگرچه با توجه به شدت بیماری، ویژگی‌ها متغیر است.

آیا این یک آزمایش ناقلین یا آزمایش پیش‌بینی کننده برای بیماری دژنراتیو در کودک است؟

در نگاه اول، در یک فرد سالم، این آزمایش به عنوان یک آزمایش ناقلین ظاهر می‌شود. در واقع، اگرچه FA اغلب در خانواده‌ها صادق است، با توجه به سن بیمار، آزمایش می‌تواند تأیید کند که فرد به این بیماری مبتلا خواهد شد.

تأثیر یک نتیجه آزمایش مثبت پیش بینی کننده بر خویشاوندان

چگونه این نتیجه بر رابطه بیمار با والدینش تأثیر می‌گذارد؟ آیا آنها با بیمار متفاوت رفتار می‌کنند؟ چه تأثیری بر رابطه او با خواهر یا برادر آسیب دیده خواهد داشت؟

اگر آزمایش نشان دهد که او مبتلا نشده یا ناقل است، تأثیری بر این رابطه خواهد داشت؟ آیا می‌تواند بر روابط با دوستان تأثیر بگذارد؟

آیا خطر آسیب به کودک وجود دارد؟

آیا یک نوجوان ۱۳ ساله واقعاً می‌تواند مفاهیم آزمایش پیش بینی را درک کند؟ آیا قطعیت ابتلا به یک بیماری جدی می‌تواند منجر به آسیب روانی شود؟ ممکن است مانع از دنبال کردن رویاهایش شود؟ ممکن است کودکی او را از بین ببرد؟

اگر بخواهد در ۵ یا ۱۰ سال آینده آزمایش شود، آیا او همان تصمیم را می‌گیرد؟

او چگونه با یک نتیجه مثبت کنار می‌آید؟

آیا بیمار استراتژی‌های مقابله‌ای موثر برای مدیریت نتیجه مثبت دارد؟ آیا او تجربه زندگی برای توسعه این موارد را دارد؟ آیا او می‌تواند تصور کند که آینده ممکن است چگونه باشد و نتیجه ممکن است چه تفاوتی ایجاد کند؟

زمان سنجی

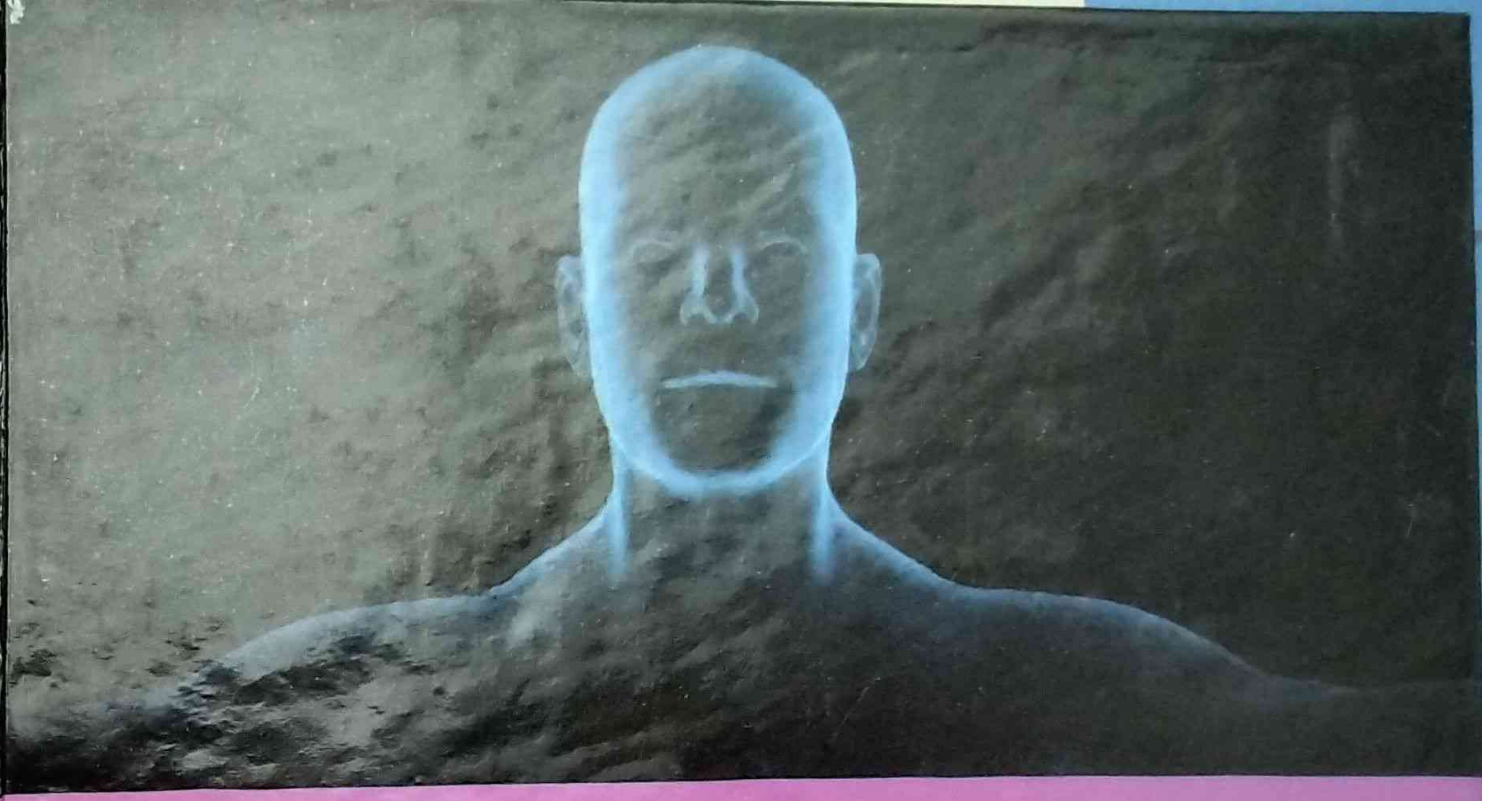
مواجه با اخبار بد استرس زا است و زندگی روزمره را مختل می‌کند. آیا این از هم گسیختگی بالقوه دلیلی بر تحصیل نکردن است ؟ آیا بهتر است صبر کنیم تا بیمار بالغ شود، و شاید با در نظر گرفتن فرزندان خودش، زمانی که نتایج ارتباط بیشتری خواهند داشت؟

رضایت

با توجه به سن بیمار، رضایت والدین برای آزمایش لازم است. اگر بیمار درخواست آزمایش داده باشد، آیا والدین موافقت می‌کنند؟ آیا آنها نگرانی دارند؟

این وضعیت مستلزم مشاوره بسیار دقیق است و مشارکت یک مشاور ژنتیک توصیه می‌شود.

باید مسائل اخلاقی و حقوقی، به ویژه در مورد رضایت و منافع کودک، مورد توجه دقیق قرار گیرد.



EMERY'S 16TH EDITION
ELEMENTS OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS

Long recognized as a leading textbook in this fast-moving field, Emery's Elements of Medical Genetics and Genomics offers current, complete information with a strong basis in practical clinical genetics and genomics for medical school and beyond. The 16th Edition of this award-winning text has been thoroughly updated throughout and includes case-based and multiple-choice questions, end-of-chapter summaries, an extensive glossary, and convenient online access, making it an ideal choice for all medical undergraduates as well as postgraduates seeking to improve their understanding and knowledge.

Includes new case-based studies with questions and answers throughout, in addition to multiple-choice self-assessment questions for study and review.

Covers key topics such as pharmacogenetics, personalized medicine, prenatal testing, reproductive genetics, and ethical and legal issues in medical genetics.

Divides the text into three easy-to-use sections: The Scientific Basis of Human Genetics, Genetics in Medicine and Genomic Medicine, and Clinical Genetics, Counseling and Ethics

Features full-color illustrations and other images that help readers visualize the appearance of genetic disorders and assist with the understanding of complex genetic structures.

Contains learning features such as summary boxes, an extensive glossary of terms, online hyperlinks to important genetics websites and clinical databases, and more.

Presents the extensive knowledge and experience of distinguished editors Peter D. Turnpenny and Sian Ellard, as well as new editor Ruth Cleaver.

Enhanced eBook version included with purchase. Your enhanced eBook allows you to access all of the text, figures, and references from the book on a variety of devices.

حیدری